

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
8 de Noviembre de 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 01/83475 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 403/10, 403/12, 403/14, 405/10,
405/12, 405/14, 413/10, 413/12, 413/14, A61K 31/4155,
31/4178, 31/341, A61P 29/00, 35/00

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00152

(22) Fecha de presentación internacional:

23 de Abril de 2001 (23.04.2001)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 200001138 25 de Abril de 2000 (25.04.2000) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
J. URIACH & CIA S.A. [ES/ES]; Decano Bahi, 59-67,
E-08026 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): AL-
MANSA ROSALES, Carmen [ES/ES]; Independencia,
333, E-08026 Barcelona (ES). GONZALEZ GONZA-
LEZ, Concepción [ES/ES]; Sant Joan Bosco, 56, E-08830
Sant Boi de Llobregat (ES). TORRES BARREDA, M^a
Carmen [ES/ES]; Ponent, 160, E-08912 Badalona (ES).

(74) Mandatario: ISERN JARA, Jaime; Avenida Diagonal,
463 bis 2, E-08036 Barcelona (ES).

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

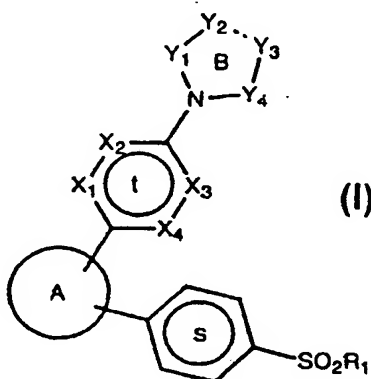
Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

(54) Título: NUEVOS COMPUESTOS HETEROCICLICOS CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA



(57) Abstract: The invention relates to novel heterocyclic compounds of formula (I), to their salts, solvates and prodrugs, wherein the different substituents have the meaning cited in the description. Said compounds are useful as anti-inflammatory agents.

(57) Resumen: Nuevos compuestos heterocíclicos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y prodrugs, en donde los significados de los distintos sustituyentes son como se han indicado en la parte descriptiva. Dichos compuestos son útiles como antiinflamatorios.

WO 01/83475 A1

Nuevos compuestos heterocíclicos con actividad antiinflamatoria.Sector de la técnica al que se refiere la invención.

La presente invención se refiere a una nueva serie de compuestos heterocíclicos con actividad antiinflamatoria, así como a un procedimiento para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso en medicina.

Estado de la técnica relativo a la invención.

En muchos procesos inflamatorios, tanto agudos como crónicos, intervienen sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico. Estas forman una gran familia de compuestos de naturaleza lipídica que son el resultado de la acción de una serie de enzimas que forman lo que se denomina la cascada del ácido araquidónico. La más importante desde el punto de vista de uso terapéutico es la prostaglandina G/H sintasa (PGHS), también llamada ciclooxigenasa (COX), que cataliza la formación de sustancias vasoactivas e inflamatorias como las prostaglandinas (PGE_2 , PGD_2 , PGF_2), prostaciclina (PGI_2) y el tromboxano A_2 (TXA_2).

La inhibición de la ciclooxigenasa (COX) es el mecanismo de acción responsable del efecto de la gran mayoría de fármacos antiinflamatorios que están en el mercado (antiinflamatorios no esteroideos, AINEs). Dicha inhibición reduce también los niveles de prostaglandinas a nivel gástrico, lo cual, teniendo en cuenta el papel protector de la mucosa gástrica que desempeñan dichas moléculas, ha sido correlacionado con los comúnmente descritos efectos gástricos de los AINEs.

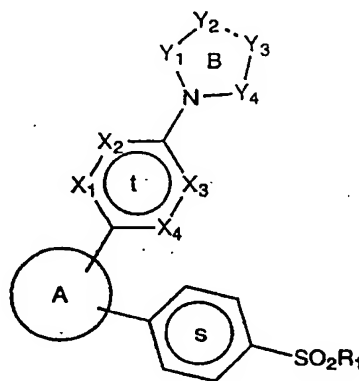
A principios de los años 90 fueron descritas dos isoformas de la ciclooxigenasa, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es la isoforma constitutiva, presente en gran número de tejidos, pero preferentemente en el estómago, riñón y plaquetas. Su inhibición es responsable de los efectos gástricos y renales de los AINEs. Por otra parte, la COX-2 es una isoforma inducible, que se expresa como consecuencia de un estímulo inflamatorio o mitógeno en una gran variedad de tejidos como macrófagos, condrocitos, fibroblastos y células endoteliales.

El descubrimiento del isoenzima inducible de la PGHS (PGHS_2 ó COX-2) ha permitido la síntesis de inhibidores selectivos de la COX-2 que presumiblemente mejoran la tolerabilidad gástrica de estos fármacos, ya que al

inhibir en menor medida la forma constitutiva presente en el estómago, reducen la potencia ulcerogénica (uno de los efectos secundarios más característicos de los inhibidores no selectivos). La presente invención describe nuevos inhibidores de la ciclooxigenasa con selectividad por la forma 2 (COX-2).

5 Explicación de la invención.

Son objeto de la presente invención los nuevos compuestos de fórmula general I:



I

donde:

- 10 A representa un anillo de 5 miembros insaturado o parcialmente insaturado, que puede contener opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde los dos sustituyentes aromáticos s y t están situados sobre átomos adyacentes del anillo A, y donde A puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R₂;
- 15 R₁ representa C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo ó -NR₃R₄;
 R₂ representa C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, -CHO, -COCH₃ ó -COOR₃;
 R₃ representa hidrógeno, C₁₋₈ alquilo ó arilC₀₋₈ alquilo;
 R₄ representa hidrógeno, C₁₋₈ alquilo, arilC₁₋₈ alquilo, -COR₅ ó -COOR₅;
- 20 R₅ representa C₁₋₈ alquilo ó C₁₋₈ haloalquilo;
 X₁, X₂, X₃ y X₄ representan todos CR₆, o bien uno, dos o tres de X₁, X₂, X₃ y X₄ representan nitrógeno y los restantes grupos de X₁, X₂, X₃ y X₄ representan CR₆;
 cada R₆ representa independientemente hidrógeno, halógeno, C₁₋₃ alquilo ó C₁₋₃ alcoxi;
- 25 la línea a trazos en el anillo B representa un enlace sencillo o doble;

- Y_1 e Y_4 representan independientemente CR_7R_7 ó CO ;
cuando la línea a trazos representa un enlace doble Y_2 e Y_3 representan CR_8 ;
cuando la línea a trazos representa un enlace sencillo Y_2 e Y_3 representan CR_8R_8 ,
y adicionalmente Y_2 puede representar CO si Y_1 es distinto de CO . y
5 adicionalmente Y_3 puede representar CO si Y_4 es distinto de CO o bien Y_3 puede
representar NR_9 , O ó S si Y_4 representa CO ;
cada R_7 representa independientemente hidrógeno, metilo o etilo;
cada R_8 representa independientemente hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi o
halógeno;
10 R_9 representa hidrógeno ó C_{1-4} alquilo;
arilo en las definiciones anteriores representa fenilo o naftilo, y puede estar
opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre C_{1-8} alquilo,
halógeno, C_{1-8} haloalquilo, ciano, nitro, $R_{10}OC_{0-8}$ alquilo, $R_{10}SC_{0-8}$ alquilo,
 $-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}COR_{11}$, $-COR_{10}$ ó $-COOR_{10}$;
15 R_{10} representa hidrógeno, C_{1-8} alquilo o bencilo;
 R_{11} representa C_{1-8} alquilo ó C_{1-8} haloalquilo.

Se incluyen también en la presente invención las sales de adición de los
compuestos de la invención así como sus solvatos y sus prodrogas. Se entiende
por prodroga cualquier precursor de un compuesto de fórmula I que es capaz de
20 transformarse *in vivo* en un compuesto de fórmula I.

Algunos compuestos de fórmula I pueden poseer centros quirales, los
cuales pueden dar lugar a diversos estereoisómeros. Son objeto de la presente
invención cada uno de los estereoisómeros individuales así como sus mezclas.

Son también objeto de la presente invención las composiciones
25 farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de
fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo y
uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de
fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo
30 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de
enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa, especialmente la ciclooxigenasa-
2.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de

fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la inflamación, dolor y/o fiebre.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de
5 fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoïdes.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de
10 fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de la dismenorrea, parto prematuro, asma y bronquitis.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de
15 fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de la poliposis adenomatosa familiar.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de
fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención del
20 cáncer, preferiblemente de cánceres gastrointestinales, y más preferiblemente del cáncer de colon.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de
fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de
25 infartos cerebrales, epilepsia, y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la demencia.

Es también objeto de la presente invención un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa, especialmente la ciclooxigenasa-2.

30 Es también objeto de la presente invención un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la inflamación, dolor y/o fiebre.

Es también objeto de la presente invención un compuesto de fórmula I o

una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoides.

Es también objeto de la presente invención un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el
5 tratamiento o prevención de la dismenorrea, parto prematuro, asma y bronquitis.

Es también objeto de la presente invención un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de la poliposis adenomatosa familiar.

Es también objeto de la presente invención un compuesto de fórmula I o
10 una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención del cáncer, preferiblemente de cánceres gastrointestinales, y más preferiblemente del cáncer de colon.

Es también objeto de la presente invención un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el
15 tratamiento o prevención de infartos cerebrales, epilepsia, y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la demencia.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la
20 ciclooxigenasa, especialmente la ciclooxigenasa-2.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la inflamación, dolor y/o fiebre.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de
25 fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoides.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de la dismenorrea, parto prematuro, asma y
30 bronquitis.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de la poliposis adenomatosa familiar.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención del cáncer, preferiblemente de cánceres gastrointestinales, y más preferiblemente del cáncer de colon.

5 Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de infartos cerebrales, epilepsia, y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la demencia.

10 Es también objeto de la presente invención un método para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa, especialmente la ciclooxigenasa-2, en un mamífero necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Es también objeto de la presente invención un método para el tratamiento de la inflamación, dolor y/o fiebre en un mamífero necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Es también objeto de la presente invención un método para inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoïdes en un mamífero necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Es también objeto de la presente invención un método para el tratamiento o prevención de la dismenorrea, parto prematuro, asma y bronquitis en un mamífero necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Es también objeto de la presente invención un método para el tratamiento o prevención de la poliposis adenomatosa familiar en un mamífero necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o

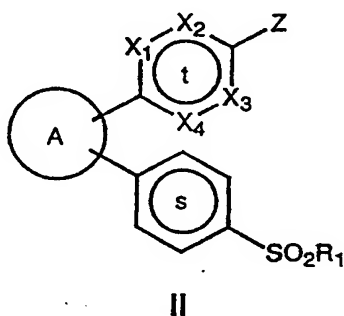
una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es también objeto de la presente invención un método para el tratamiento o prevención del cáncer, preferiblemente de cánceres gastrointestinales, y más preferiblemente del cáncer de colon, en un mamífero necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

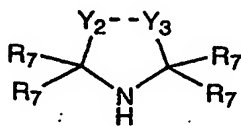
Es también objeto de la presente invención un método para el tratamiento o prevención de infartos cerebrales, epilepsia, y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la demencia en un mamífero necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende:

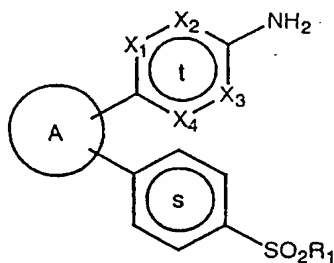
(a) cuando en un compuesto de fórmula I Y_1 e Y_4 representan CR_7R_7 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 y A tienen el significado descrito anteriormente y Z representa flúor o bien, cuando uno de X_2 ó X_3 representa nitrógeno, Z representa cloro, con una amina de fórmula IV

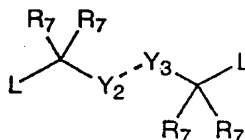


donde R_7 , Y_2 , Y_3 y la línea a trazos tienen el significado descrito anteriormente; ó
 (b) cuando en un compuesto de fórmula I Y_1 e Y_4 representan CR_7R_7 , hacer
 reaccionar un compuesto de fórmula III



III

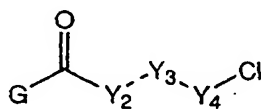
donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 y A tienen el significado descrito anteriormente, con un
 compuesto de fórmula V



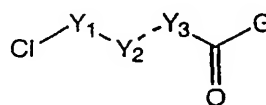
V

donde R_7 , Y_2 , Y_3 y la línea a trazos tienen el significado descrito anteriormente y L
 representa un buen grupo saliente; ó

(c) cuando en un compuesto de fórmula I Y_1 y/o Y_4 representa CO , hacer
 reaccionar un compuesto de fórmula III, definido anteriormente, con un
 compuesto de fórmula VI ó VI' respectivamente



VI



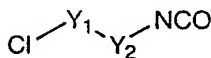
VI'

donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 y la línea a trazos tienen el significado descrito anteriormente
 y G es un buen grupo saliente; ó

(d) cuando en un compuesto de fórmula I Y_4 representa CO e Y_3 representa NH ,

9

hacer reaccionar un compuesto de fórmula III, definido anteriormente, con un isocianato de fórmula VII



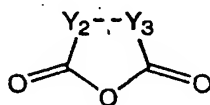
VII

5

donde Y_1 y Y_2 tienen el significado anteriormente descrito; ó

(e) cuando en un compuesto de fórmula I Y_1 e Y_4 representan CO, hacer reaccionar un compuesto de fórmula III, definido anteriormente, con un compuesto de fórmula VIII

10

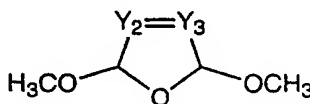


VIII

donde Y_2 , Y_3 y la línea a trazos tienen el significado descrito anteriormente; ó

(f) cuando en un compuesto de fórmula I uno de Y_1 ó Y_4 representa CH_2 y el otro representa CO, y la línea a trazos representa un doble enlace, hacer reaccionar un compuesto de fórmula III, definido anteriormente, con un compuesto de fórmula IX

15



IX

20

donde Y_2 e Y_3 tienen el significado descrito anteriormente; ó

(g) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y

(h) si se desea, después de las etapas anteriores, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un ácido o una base para dar la correspondiente sal.

25

En las definiciones anteriores, el término C_{1-n} alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a n

átomos de carbono. Así, por ejemplo, cuando n es 8 incluye entre otros los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. Un grupo C_{0-8} alquilo significa que adicionalmente el grupo alquilo puede estar ausente cuando es C_0 alquilo (es decir, que está presente un enlace covalente).

Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o iodo.

Un grupo C_{1-n} haloalquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-n} alquilo por uno o más átomos de halógeno (es decir, fluoro, cloro, bromo o iodo); que pueden ser iguales o diferentes. Cuando n es 8, incluye entre otros los grupos trifluorometilo, fluorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-iodoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo, nonafluorobutilo, 5-fluoropentilo, 6-fluorohexilo, 7-fluoroheptilo y 8-fluorooctilo.

Un grupo C_{1-3} alcoxi significa un grupo resultante de la unión de un grupo C_{1-3} alquilo a un átomo de oxígeno tipo éter e incluye los grupos metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

Un grupo oxo representa un grupo carbonilo. Igualmente, un grupo CO representa un grupo carbonilo.

Un grupo aril C_{1-n} alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C_{1-n} alquilo por un grupo arilo como los definidos anteriormente, es decir fenilo o naftilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos según se ha descrito anteriormente. Así, por ejemplo, cuando n es 8 incluye entre otros los grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 1-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 3-fenilbutilo, 2-fenilbutilo, 1-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 7-fenilheptilo y 8-feniloctilo, donde el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido. Un grupo aril C_{0-n} alquilo significa que incluye adicionalmente un grupo arilo cuando el grupo alquilo está ausente (es decir, cuando es C_0 alquilo).

En los compuestos de la presente invención, A representa un anillo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado que puede ser carbocíclico

o bien heterocíclico, en cuyo caso puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Los dos sustituyentes aromáticos s y t, es decir, el grupo 4-(R₁SO₂)-fenilo y el grupo aromático sustituido en para por el anillo B, están situados sobre átomos de anillo del anillo A adyacentes el uno al otro. Este anillo A puede estar no sustituido o bien puede poseer adicionalmente uno o más, preferiblemente de uno a tres, sustituyentes R₂, definidos anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes y que pueden estar situados en cualquier posición disponible del anillo A. Como ejemplos preferidos de anillos A citaremos el imidazol, pirazol, furanona, tiofeno, isoxazol, oxazol, oxazolona y ciclopenteno.

Aunque la presente invención incluye todos los compuestos arriba mencionados, son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde independientemente o en cualquier combinación compatible:

A representa imidazol, pirazol, furanona, tiofeno, isoxazol, oxazol, oxazolona o ciclopenteno, preferiblemente imidazol, furanona ó pirazol, donde A puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R₂; y/o

R₁ representa metilo o amino; y/o

X₁, X₂, X₃ y X₄ representan todos CR₆ o bien uno de X₂ ó X₃ representa N y el resto representa CR₆; y/o

R₇ y R₈ representan hidrógeno; y/o

Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ representan CH₂, siendo la línea de trazos un enlace sencillo, o bien uno de Y₁ o Y₄ representa CO y el otro representa CH₂ e Y₂ e Y₃ representan CH₂ en cuyo caso la línea a trazos representa un enlace sencillo o bien Y₂ e Y₃ representan CH en cuyo caso la línea a trazos representa un enlace doble.

Así, una clase preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde R₁ representa metilo o amino.

Otra clase preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde X₁, X₂, X₃ y X₄ representan todos CR₆ o bien uno de X₂ ó X₃ representa N y el resto representa CR₆.

Otra clase preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde A representa imidazol, pirazol, furanona, tiofeno, isoxazol, oxazol, oxazolona o ciclopenteno, donde A puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R₂.

Una clase más preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde:

A representa imidazol, pirazol, furanona, tiofeno, isoxazol, oxazol, oxazolona o ciclopenteno, donde A puede estar opcionalmente sustituido por uno o más
5 sustituyentes R_2 ;

R_1 representa metilo o amino; y

X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan todos CR_6 o bien uno de X_2 ó X_3 representa N y el resto representa CR_6 .

Una clase aún más preferida de compuestos de la presente invención son
10 aquellos compuestos de fórmula I donde:

A representa imidazol, pirazol, furanona, tiofeno, isoxazol, oxazol, oxazolona o ciclopenteno, donde A puede estar opcionalmente sustituido por uno o más
sustituyentes R_2 ;

R_1 representa metilo o amino;

15 X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan todos CR_6 o bien uno de X_2 ó X_3 representa N y el resto representa CR_6 ; y

R_7 y R_8 representan hidrógeno.

Una clase especialmente preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde:

20 A representa imidazol, pirazol, furanona, tiofeno, isoxazol, oxazol, oxazolona o ciclopenteno, donde A puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R_2 ;

R_1 representa metilo o amino;

25 X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan todos CR_6 o bien uno de X_2 ó X_3 representa N y el resto representa CR_6 ; y

Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 representan CH_2 , siendo la línea de trazos un enlace sencillo, o bien uno de Y_1 o Y_4 representa CO y el otro representa CH_2 e Y_2 e Y_3 representan CH_2 en cuyo caso la línea a trazos representa un enlace sencillo o bien Y_2 e Y_3 representan CH en cuyo caso la línea a trazos representa un enlace doble.

30 Una clase aún más especialmente preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde:

A representa imidazol, furanona ó pirazol, donde A puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R_2 ;

R_1 representa metilo o amino;

X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan todos CR_6 o bien uno de X_2 ó X_3 representa N y el resto representa CR_6 ; y

Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 representan CH_2 , siendo la línea de trazos un enlace sencillo, o
5 bien uno de Y_1 o Y_4 representa CO y el otro representa CH_2 e Y_2 e Y_3 representan CH_2 en cuyo caso la línea a trazos representa un enlace sencillo o bien Y_2 e Y_3 representan CH en cuyo caso la línea a trazos representa un enlace doble.

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más nitrógenos básicos y por tanto pueden formar sales con ácidos, tanto orgánicos como
10 inorgánicos, que forman también parte de la presente invención. Ejemplos de dichas sales incluyen sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos, como ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-
15 toluensulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético ó ácido maleico, entre otros. Los compuestos de fórmula I donde $R_1 = -NHR_4$ pueden formar también sales con bases, que forman también parte de la presente invención; ejemplos de las mismas incluyen sales con cationes inorgánicos como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc. No hay limitación en la naturaleza de las sales,
20 en el supuesto de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Las sales se pueden preparar por tratamiento del compuesto de fórmula I con una cantidad suficiente del ácido o base deseados para dar la sal de una forma convencional. Los compuestos de fórmula I y sus sales difieren en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad, pero son
25 equivalentes a efectos de la invención.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada, incluyendo formas hidratadas. En general las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables como el agua, etanol y similares, son equivalentes a la forma no solvatada a efectos de la invención.

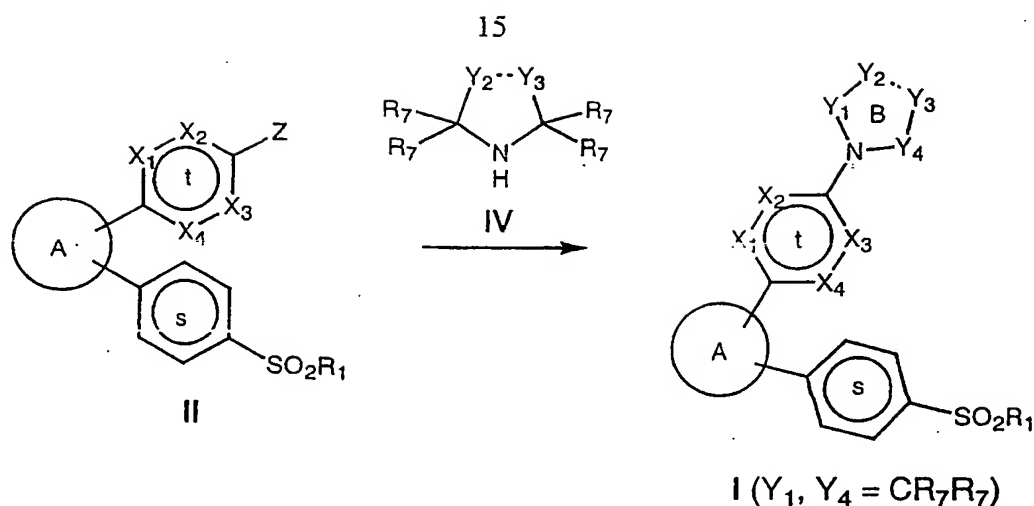
30 Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma de varios diastereoisómeros y/o isómeros ópticos. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el

uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermedios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula general I. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente
5 empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como las mezclas (por ejemplo mezclas racémicas), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I. Como será
10 evidente para un experto en la materia, el método preciso utilizado para la preparación de un compuesto dado puede variar en función de su estructura química. Asimismo, en la mayoría de los procedimientos que se detallan a continuación puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos o
15 lábiles mediante grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de dichos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica (véase por ejemplo Greene T.W. y Wuts P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1999).

En general, los compuestos de fórmula I se pueden preparar por
20 introducción del anillo B sobre un precursor que contenga un átomo de halógeno como fluoro o cloro en lugar del anillo B o bien por construcción del anillo B a partir de un precursor que contenga un grupo amino en lugar del anillo B.

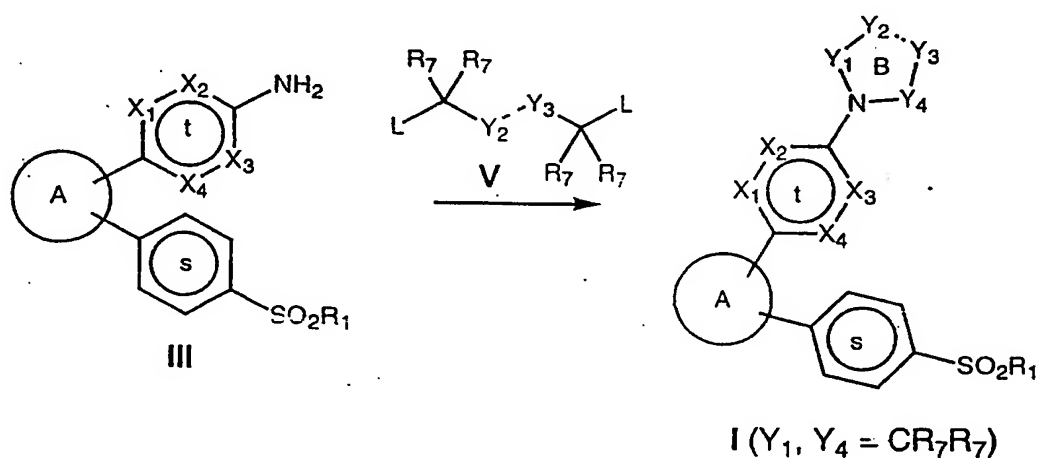
Los compuestos de fórmula I donde Y_1 e Y_4 representan CR_7R_7 se obtienen en general mediante reacción de un compuesto halogenado de fórmula
25 II con una amina cíclica de fórmula IV, según se muestra en el siguiente esquema:



donde Y_1 e Y_4 representan CR_7R_7 , Z representa fluor o bien, cuando uno de X_2 ó X_3 representa nitrógeno, Z representa cloro, y $R_1, R_7, X_1, X_2, X_3, X_4, A, Y_2, Y_3$ y la
 5 línea a trazos tienen el significado anteriormente descrito.

La reacción se lleva a cabo calentando la mezcla de los compuestos de fórmulas II y IV, preferiblemente a una temperatura alrededor de 150 °C, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado como el tetrahidrofurano y opcionalmente bajo presión.

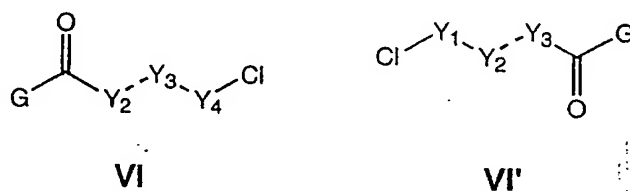
10 Alternativamente, los compuestos de fórmula I donde Y_1 e Y_4 representan CR_7R_7 se pueden obtener también por reacción de una amina de fórmula III con un compuesto de fórmula V, según se muestra en el siguiente esquema:



15 donde Y_1 e Y_4 representan CR_7R_7 , $R_1, R_7, X_1, X_2, X_3, X_4, A, Y_2, Y_3$ y la línea a trazos tienen el significado descrito anteriormente y L representa un buen grupo saliente, como un átomo de halógeno.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base como trietilamina, en el seno de un disolvente adecuado como el acetonitrilo, y calentando, preferiblemente a reflujo.

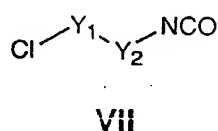
Los compuestos de fórmula I en los que Y_1 y/o Y_4 representan CO se pueden obtener en general por reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula VI o VI' respectivamente



donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 y la línea a trazos tienen el significado descrito anteriormente y G es un buen grupo saliente como cloro o fenoxi. Ejemplos de compuestos VI ó VI' incluyen entre otros, cloroformiato de 2-cloroetilo, cloruro de 4-clorobutanoilo, dicloruro de butandioilo y dicloruro de 2-butendioilo.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una amina captadora de protones como trietilamina o piridina, en el seno de un disolvente adecuado como tetrahidrofurano o dimetilformamida, preferiblemente a temperatura ambiente. La ciclación puede facilitarse mediante la adición de una base como *tert*-butóxido de potasio o hidróxido de potasio.

Los compuestos de fórmula I en los que Y_4 representa CO e Y_3 representa NH se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula III con un isocianato de fórmula VII

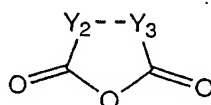


donde Y_1 e Y_2 tienen el significado anteriormente descrito.

La reacción se lleva a cabo en el seno de un disolvente adecuado como tetrahidrofurano, dimetilformamida o cloroformo a una temperatura comprendida entre la ambiental y la de reflujo del disolvente. La ciclación puede facilitarse mediante la adición de una base como *tert*-butóxido de potasio o hidróxido de

potasio.

Los compuestos de fórmula I en los que Y_1 e Y_4 representan CO se pueden obtener en general por reacción de un compuesto de fórmula III con un anhídrido cíclico de fórmula VIII

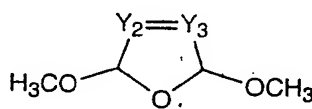


VIII

donde Y_2 e Y_3 tienen el significado descrito anteriormente.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base como trietilamina, en el seno de un disolvente adecuado como tolueno o dimetoxietano, calentando, preferiblemente a reflujo.

Los compuestos de fórmula I en los que uno de Y_1 ó Y_4 representa Cl y el otro representa CO y la línea a trazos representa un doble enlace, se pueden obtener en general por reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IX



IX

donde Y_2 e Y_3 tienen el significado descrito anteriormente.

La reacción se lleva a cabo en medio ácido, por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico, en el seno de un disolvente adecuado como mezclas tetrahydrofurano/agua, preferiblemente a temperatura ambiente.

Algunos compuestos de fórmula I pueden obtenerse también por interconversión a partir de otro compuesto de fórmula I, por ejemplo por introducción de un sustituyente R_2 sobre el correspondiente compuesto I donde el anillo A está no sustituido, o por transformación de un sustituyente R_2 ó R_6 en otro grupo R_2 ó R_6 , respectivamente, en una o varias etapas, utilizando reacciones habituales en química heterocíclica, bien conocidas por los entendidos en la

materia. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula I donde R_2 y/o R_6 es halógeno se pueden preparar a partir del correspondiente compuesto I donde el anillo A está no sustituido o donde $R_6 = H$, mediante tratamiento con un agente halogenante adecuado como una N-halosuccinimida ó Br_2 , tal y como se describe
5 más detalladamente en los ejemplos.

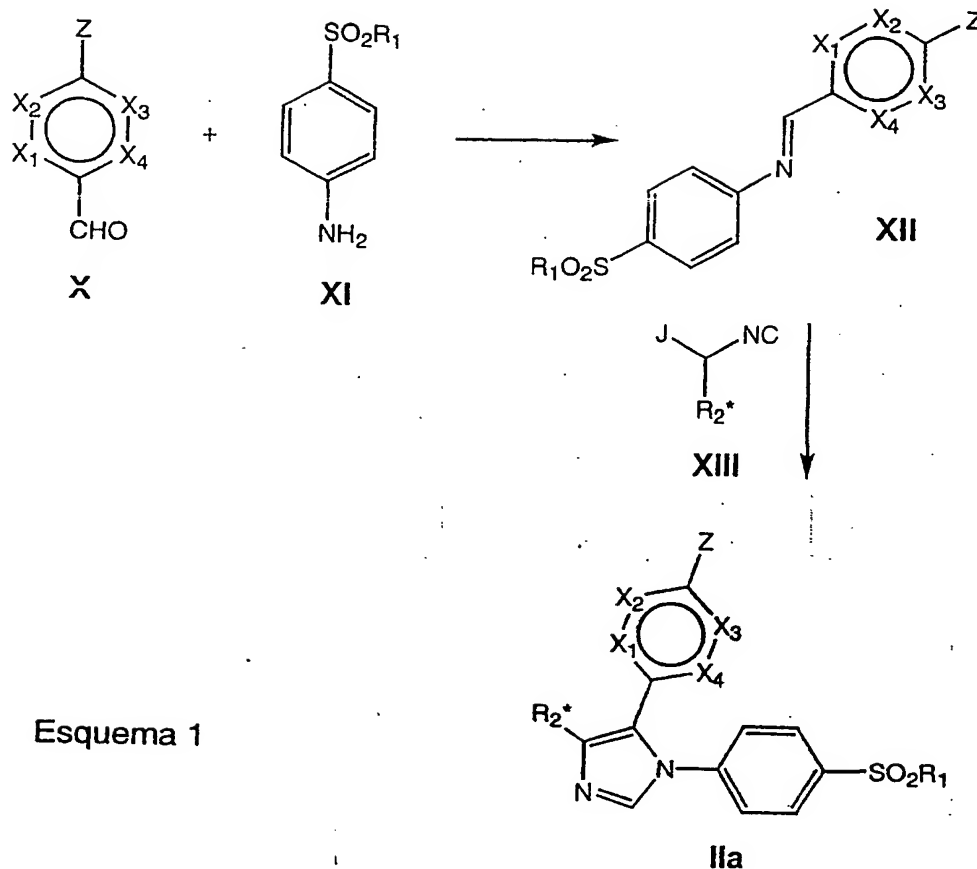
Todas estas reacciones de interconversión entre sustituyentes pueden realizarse tanto sobre los compuestos finales como sobre cualquiera de sus intermedios de síntesis.

Las sales de los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante
10 métodos convencionales por tratamiento por ejemplo con un ácido como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido oxálico o ácido metansulfónico o con una base como hidróxido sódico o potásico, como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmulas IV, V, VI, VI', VII, VIII y IX son comerciales,
15 están ampliamente descritos en la literatura o se pueden preparar por métodos análogos a los descritos a partir de productos de partida comerciales.

Los compuestos de fórmula II se obtienen en general por formación del anillo A, utilizando una gran variedad de métodos en función de su estructura.

Los compuestos de fórmula II donde A es un imidazol (IIa) se pueden
20 obtener según se muestra en el esquema 1:



donde R_2^* representa hidrógeno ó R_2 , y R_1 , R_2 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y Z tienen el significado anteriormente descrito.

En la primera etapa se condensa un aldehído de fórmula **X** con una amina de fórmula **XI**, calentando a reflujo en el seno de un disolvente adecuado como benceno o tolueno en un Dean Stark, para dar un compuesto de fórmula **XII**.

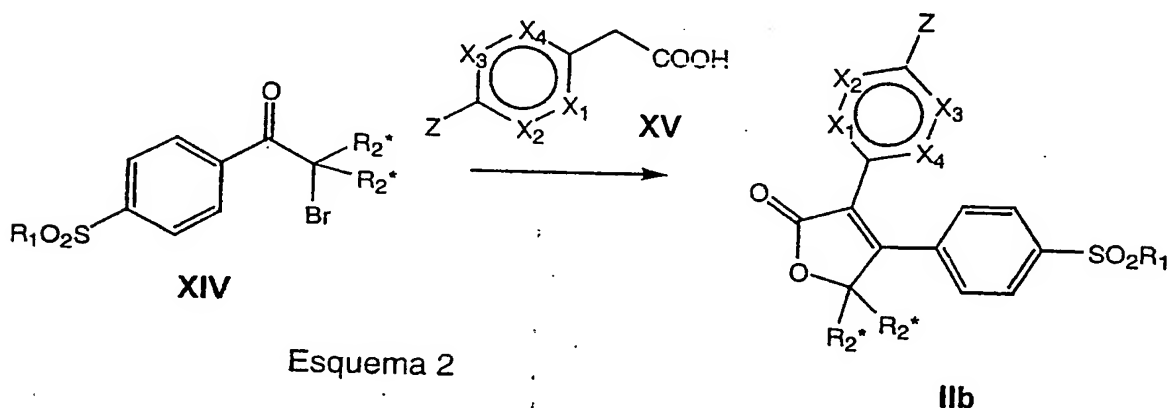
En la segunda etapa, se hace reaccionar la imina obtenida (**XII**) con un isocianuro de fórmula **XIII** donde J representa un buen grupo saliente como un grupo tosilo o 1*H*-benzotriazol-1-ilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base como K_2CO_3 en el seno de un disolvente adecuado como mezclas metanol-dimetoxietano, y calentando, preferiblemente a reflujo. Los isocianuros de fórmula **XIII** son comerciales como el tosilmetilisocianuro y el 1*H*-benzotriazol-1-ilmetilisocianuro o bien se pueden preparar por alquilación de éstos con un yoduro de alquilo como yoduro de metilo usando el método descrito en la bibliografía (A.M. van Leusen y cols., *Tetrahedron Lett.* 1975, 3487-88).

Los aldehídos de fórmula **X** y las aminas de fórmula **XI** son comerciales, están ampliamente descritos en la literatura o se pueden preparar por métodos

análogos a los descritos a partir de productos de partida comerciales. Por ejemplo, se puede preparar un aldehído de fórmula X a partir del correspondiente ácido carboxílico en una secuencia que comprende la transformación en un éster, por ejemplo de etilo, en las condiciones habituales de formación de ésteres, posterior reducción, del éster al alcohol con un agente reductor de ésteres adecuado tal como el hidruro de aluminio y litio, y finalmente oxidación del alcohol al aldehído con un agente oxidante adecuado tal como el dimetilsulfóxido/cloruro de oxalilo.

Se puede utilizar este método general para preparar otros imidazoles distintos de IIa partiendo de compuestos de partida apropiados.

Los compuestos de fórmula II donde A es una 5H-furan-2-ona (IIb) se pueden obtener según se muestra en el esquema 2:



donde R_1 , R_2^* , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y Z tienen el significado descrito anteriormente.

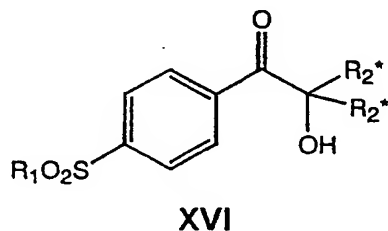
Se hace reaccionar una arilbromometilcetona de fórmula XIV primero con un ácido arilacético de fórmula XV en el seno de un disolvente adecuado como acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetoxietano o dietil éter y en presencia de una base como trietilamina o diisopropiletilamina, y a continuación se trata con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) para dar la furanona IIb.

La arilbromometilcetona de fórmula XIV se puede obtener fácilmente por halogenación de la correspondiente acetofenona según métodos bien conocidos en química orgánica.

Los compuestos de fórmula XV son comerciales, están ampliamente descritos en la literatura o se pueden preparar por métodos análogos a los

descritos a partir de productos de partida comerciales. Por ejemplo, se puede preparar un ácido arilacético de fórmula **XV** a partir del correspondiente alcohol en una secuencia que comprende primero la transformación del hidroxilo en un buen grupo saliente, por ejemplo cloro, mediante tratamiento con cloruro de tionilo, posterior introducción de un grupo nitrilo mediante tratamiento con cianuro de potasio en el seno de un disolvente adecuado como mezclas metanol/agua, y finalmente la hidrólisis del grupo nitrilo, por ejemplo en medio ácido, para dar el ácido carboxílico.

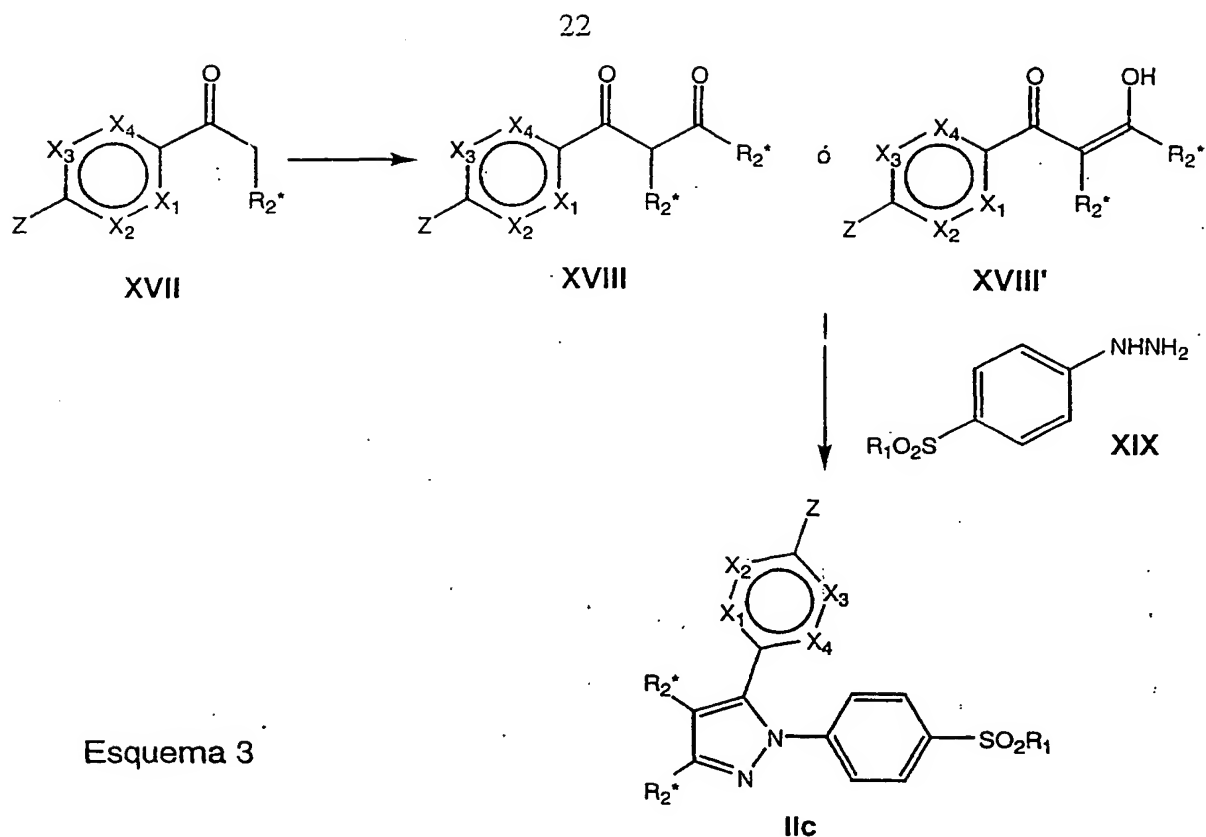
Alternativamente, los compuestos de fórmula **IIb** se pueden preparar también por reacción de una α -hidroxicetona de fórmula **XVI**



donde R_1 y R_2^* tienen el significado descrito anteriormente, con un ácido arilacético de fórmula **XV**, en presencia de un agente acoplante como 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)carbodiimida y subsiguiente tratamiento con una base como DBU.

Los compuestos de fórmula **XVI** se pueden preparar por métodos descritos en la literatura, por ejemplo a partir de compuestos de fórmula **XIV** por sustitución del bromo por un grupo hidroxil según métodos bien conocidos por los entendidos en la materia.

Los compuestos de fórmula **II** donde A es un pirazol (**IIc**) se pueden obtener según se muestra en el esquema 3:



donde R_1 , R_2^* , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y Z tienen el significado descrito anteriormente.

En la primera etapa, se trata una arilcetona de fórmula **XVII** con una base como CH_3ONa , NaH ó $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NLi}$, y un agente acilante, por ejemplo un éster R_2^*COOR (donde R = alquilo), en el seno de un disolvente adecuado como *tert*-butil metil éter, dietil éter, tetrahidrofurano, metanol o diclorometano, para formar la correspondiente 1,3-dicetona de fórmula **XVIII** o su equivalente **XVIII'**.

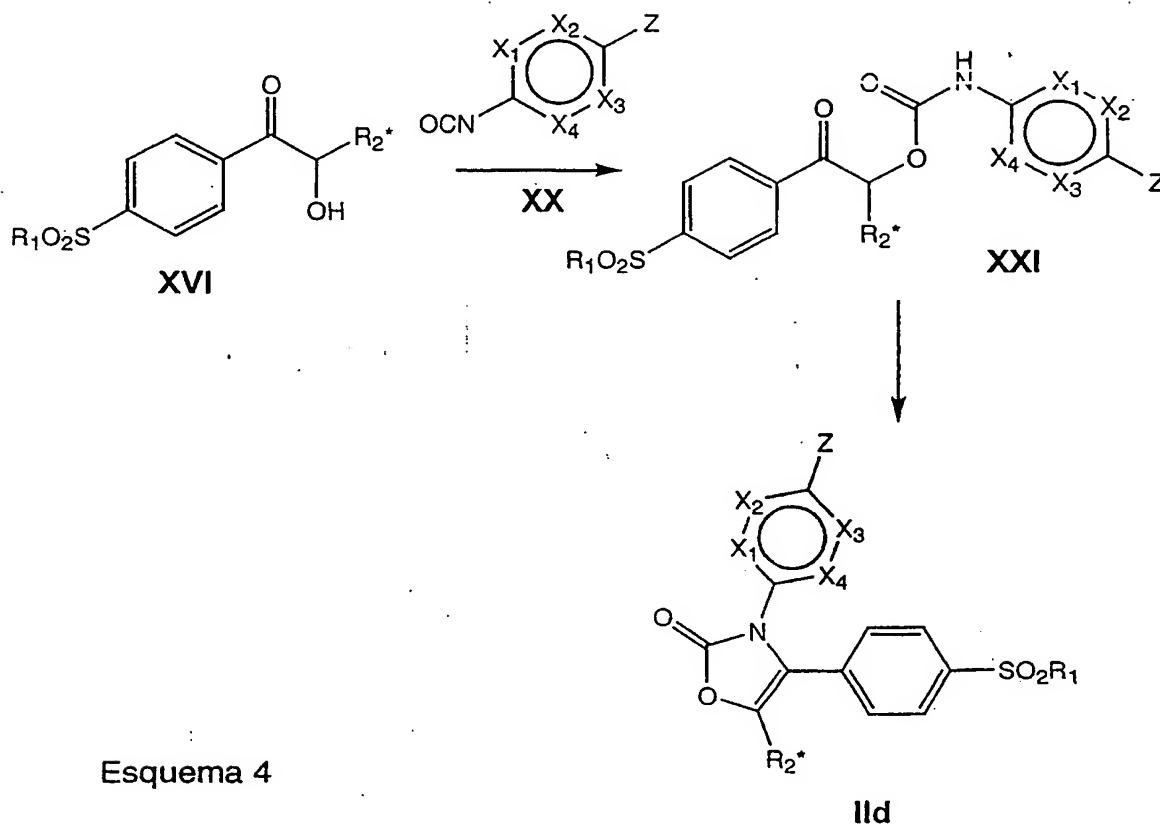
En la segunda etapa, se hace reaccionar la 1,3-dicetona **XVIII** o su equivalente **XVIII'** con una hidrazina de fórmula **XIX**, en forma de base libre o bien en forma de sal (por ejemplo de clorhidrato, bromhidrato, oxalato o sulfato), en el seno de un disolvente prótico anhidro como etanol o ácido acético, y calentando, preferiblemente a reflujo.

Las arilcetonas de fórmula **XVII** y las hidrazinas de fórmula **XIX** son comerciales, están ampliamente descritas en la literatura o se pueden preparar por métodos análogos a los descritos a partir de productos de partida comerciales.

Se puede utilizar este método general de síntesis de pirazoles para preparar otros pirazoles distintos de **IIc** partiendo de compuestos de partida

apropiados.

Los compuestos de fórmula II donde A es una oxazolona (IId) se pueden obtener según se muestra en el esquema 4:



Esquema 4

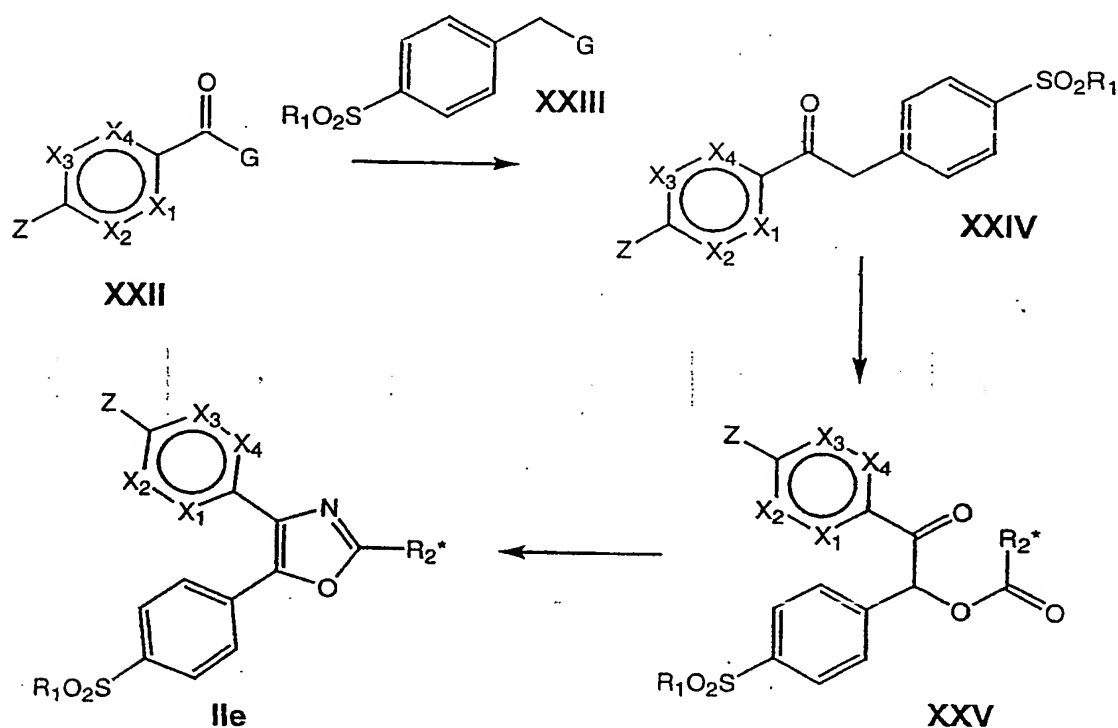
donde R_1 , R_2^* , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y Z tienen el significado descrito anteriormente.

Primero, se hace reaccionar una α -hidroxicetona de fórmula XVI con un arilisocianato de fórmula XX, calentando a una temperatura preferiblemente comprendida entre 80 y 200 °C y opcionalmente en presencia de un disolvente orgánico como tolueno o xileno, para dar un compuesto de fórmula XXI. En una segunda etapa, se trata el carbamato obtenido (XXI) con ácido acético anhidro, calentando, preferiblemente a la temperatura de reflujo, para dar la oxazolona IId.

Los arilisocianatos de fórmula XX son comerciales, están ampliamente descritos en la literatura o se pueden preparar por métodos análogos a los descritos a partir de productos de partida comerciales.

Se puede utilizar este método general de síntesis de oxazolonas para preparar otras oxazolonas distintas de IId partiendo de compuestos de partida apropiados.

Los compuestos de fórmula II donde A es un oxazol (Ile) se pueden obtener según se muestra en el esquema 5:



Esquema 5

donde R₁, R₂^{*}, X₁, X₂, X₃, X₄ y Z tienen el significado anteriormente descrito y G representa cloro o bromo.

En una primera etapa se hace reaccionar un haluro de acilo de fórmula XXII con un compuesto halogenado de fórmula XXIII para dar una cetona de fórmula XXIV. La reacción se lleva a cabo en presencia de un metal como zinc o magnesio, preferiblemente zinc, en el seno de un disolvente inerte como 1,2-dimetoxietano, dioxano, dietil éter, tetrahidrofurano, diclorometano, benceno o tolueno, preferiblemente a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 50 °C. Opcionalmente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador adecuado como Pd(PPh₃)₄.

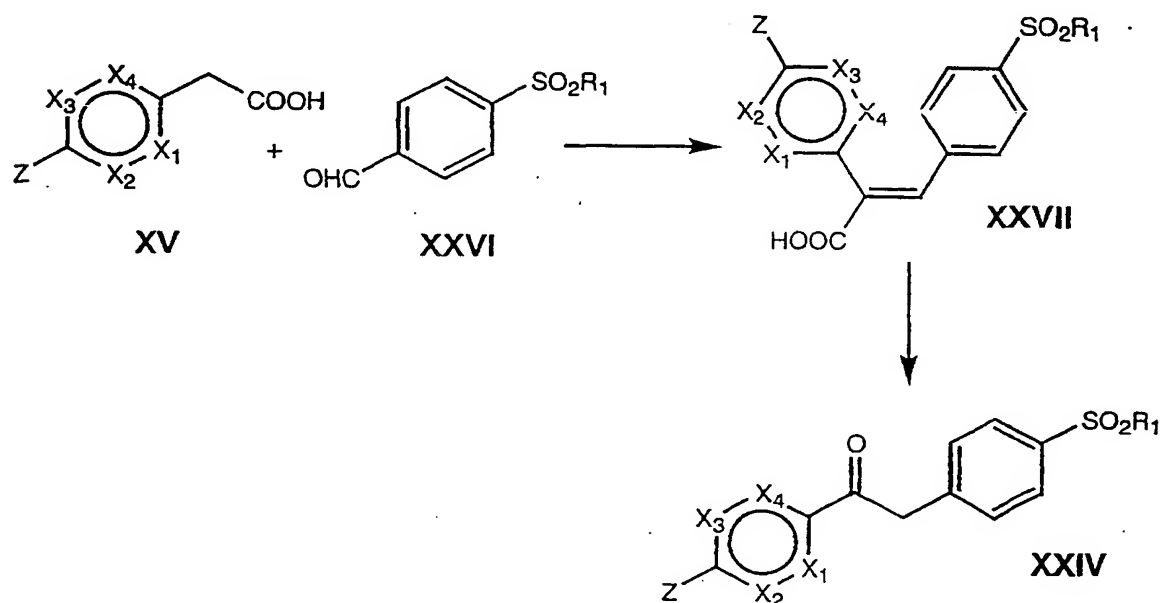
En una segunda etapa se hace reaccionar la cetona obtenida (XXIV) con un ácido carboxílico de fórmula R₂^{*}COOH, en presencia de acetato de plomo (IV) o de acetato de manganeso (III), y opcionalmente en presencia de un disolvente como benceno, tolueno o xileno, a una temperatura comprendida preferiblemente

entre 50 °C y reflujo para dar una cetona de fórmula **XXV**.

En una última etapa se prepara el oxazol calentando el compuesto de fórmula **XXV** en el seno de un ácido alquilcarboxílico como ácido acético, ácido fórmico o ácido propiónico, en presencia de una sal de amonio como acetato de amonio, formiato de amonio o carbonato de amonio, preferiblemente acetato de amonio.

Los compuestos de partida de fórmula **XXII** y **XXIII** son comerciales, están ampliamente descritos en la literatura o se pueden preparar por métodos análogos a los descritos a partir de productos de partida comerciales.

Alternativamente, la cetona de fórmula **XXIV** se puede preparar según se muestra en el siguiente esquema:



donde R_1 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y Z tienen el significado descrito anteriormente.

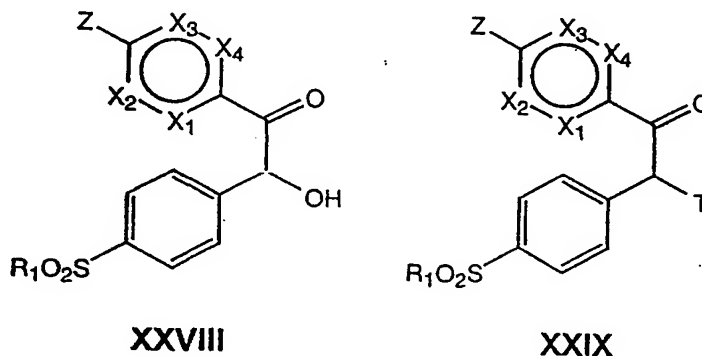
En una primera etapa se hace reaccionar un ácido de fórmula **XV** con un aldehído de fórmula **XXVI**, en presencia de una base como metóxido de sodio y en el seno de un disolvente adecuado como anhídrido acético. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente.

En una segunda etapa, el ácido obtenido (**XXVII**) se trata, primeramente con cloruro de tionilo, calentando preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente y a continuación con azida sódica en medio acuoso, a una temperatura

comprendida preferiblemente entre 0 °C y temperatura ambiente. Finalmente, se calienta en una mezcla de ácido acético y agua, preferiblemente a reflujo, para dar la cetona de fórmula XXIV.

Los aldehidos de fórmula XXVI son comerciales, están ampliamente descritos en la literatura o se pueden preparar por métodos análogos a los descritos a partir de productos de partida comerciales, tal como se ha descrito anteriormente para los aldehidos de fórmula X.

Alternativamente, la α -carboniloxicetona de fórmula XXV se puede preparar a partir de la correspondiente α -hidroxicetona de fórmula XXVIII o α -halocetona de fórmula XXIX



donde R_1 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y Z tienen el significado anteriormente descrito, por reacción con un haluro de acilo de fórmula R_2^*COT (donde T , igual que para los compuestos de fórmula XXIX representa un halógeno) o con un ácido carboxílico de fórmula R_2^*COOH respectivamente, en presencia de una base como piridina o trietilamina, en el seno de un disolvente inerte como diclorometano o cloroformo, a una temperatura comprendida entre -10 y 100 °C.

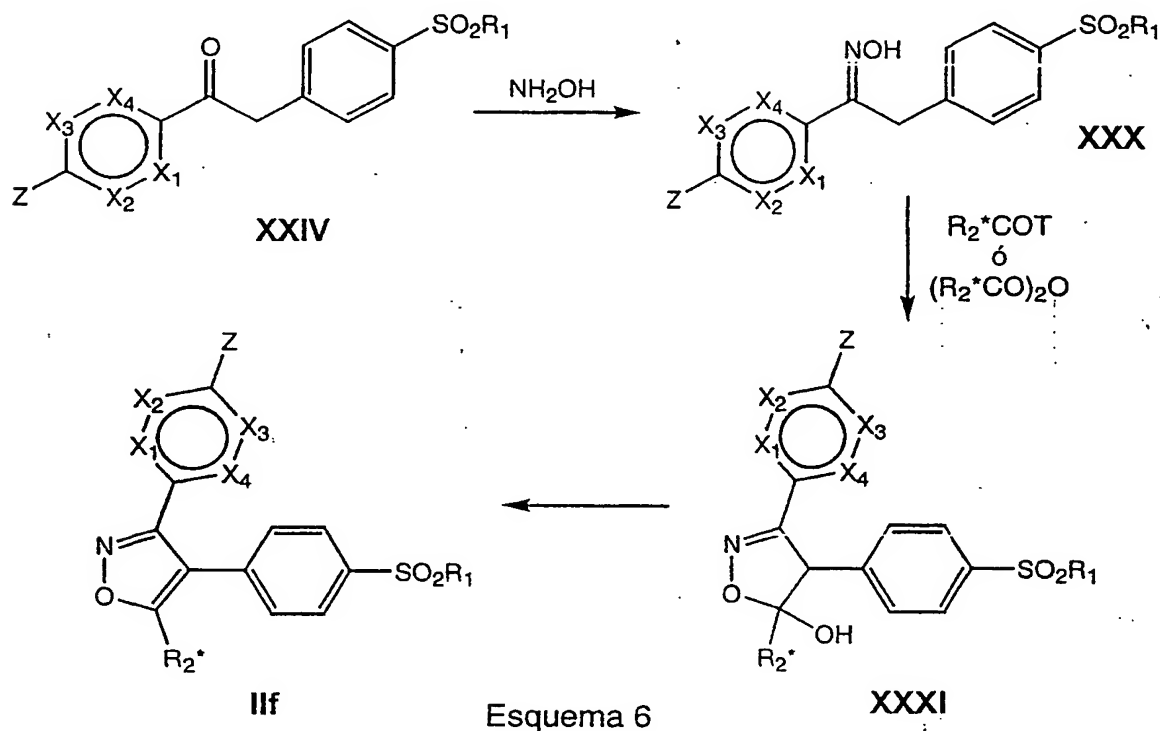
La α -hidroxicetona de fórmula XXVIII se puede obtener por oxidación de la correspondiente cetona de fórmula XXIV, obtenida según se ha descrito anteriormente, con un agente oxidante como diacetato de iodobenceno.

La α -halocetona de fórmula XXIX se puede obtener también a partir de la correspondiente cetona de fórmula XXIV, por halogenación con bromo, cloro o N-bromosuccinimida, en el seno de un disolvente adecuado como 1,2-dimetoxietano, dioxano, dietil éter, tetrahidrofurano, benceno o tolueno.

Se puede utilizar este método general de síntesis de oxazoles para

preparar otros oxazoles partiendo de compuestos de partida apropiados.

Los compuestos de fórmula II donde A es un isoxazol (IIf) se pueden obtener según se muestra en el esquema 6:



donde R_1 , R_2^* , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y Z tienen el significado descrito anteriormente.

En una primera etapa, la cetona de fórmula XXIV, obtenida según se ha descrito anteriormente, se hace reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base como acetato de sodio o hidróxido potásico, en el seno de un disolvente inerte como agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dietil éter, tolueno, o mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida preferiblemente entre 50 °C y reflujo, para dar una oxima de fórmula XXX.

A continuación, la oxima XXX se transforma en un 4,5-dihidroisoxazol de fórmula XXXI mediante acilación con un agente acilante como un haluro de acilo de fórmula R_2^*COT o un anhídrido de fórmula $(R_2^*CO)_2O$, donde R_2^* y T tienen el significado descrito anteriormente, en presencia de una base como butil litio, diisopropilamido de litio, bis(trimetilsilil)amido de litio, bis(trimetilsilil)amido de sodio, o bis(trimetilsilil)amido de potasio. La reacción se lleva a cabo en el

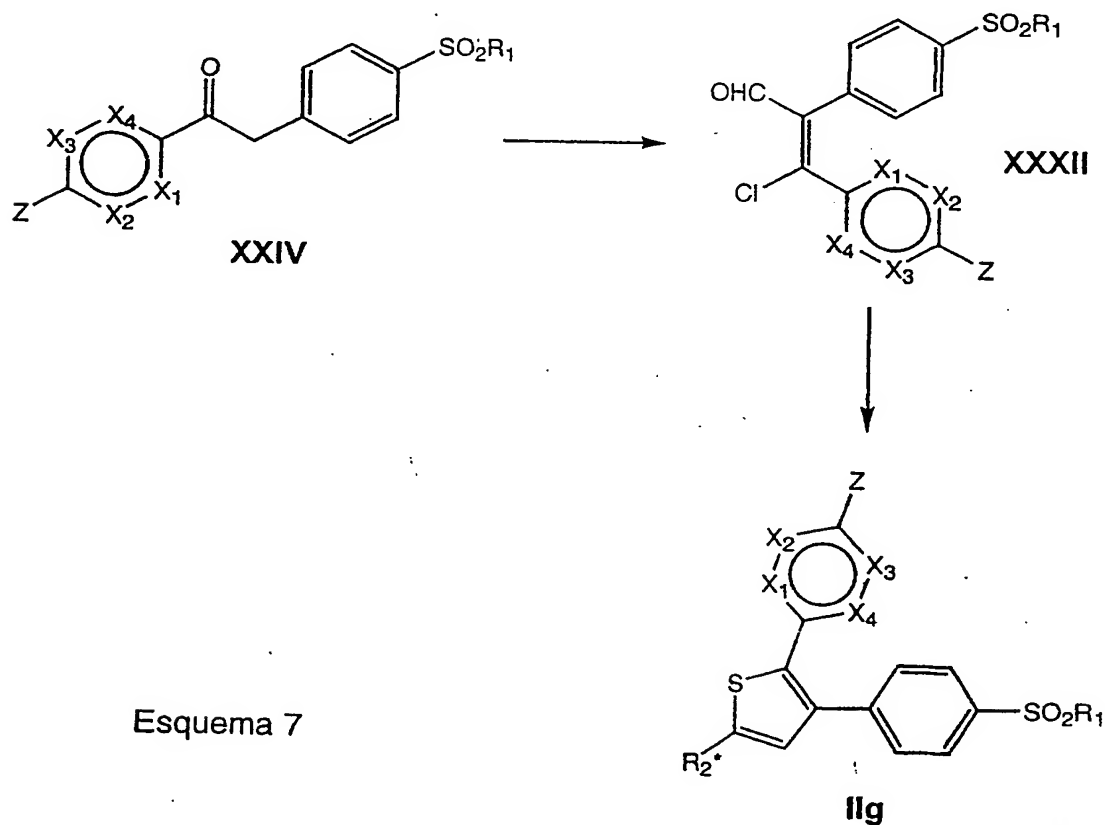
seno de un disolvente inerte como tetrahidrofurano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, benceno o diclorometano, a una temperatura comprendida preferiblemente entre -78° C y temperatura ambiente.

Finalmente, el isoxazol **IIf** se puede obtener por deshidratación del 4,5-dihidroisoxazol obtenido (**XXXI**), calentando en presencia de un ácido como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido *p*-toluensulfónico o ácido polifosfórico en el seno de un disolvente adecuado como metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dietil éter, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno, diglime, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o similares, a una temperatura comprendida preferiblemente entre 50 °C y 100 °C.

Se puede utilizar este método general de síntesis de isoxazoles para preparar otros isoxazoles partiendo de compuestos de partida apropiados.

Los compuestos de fórmula **II** donde A es un tiofeno (**Ilg**) se pueden obtener según se muestra en el esquema 7:

15



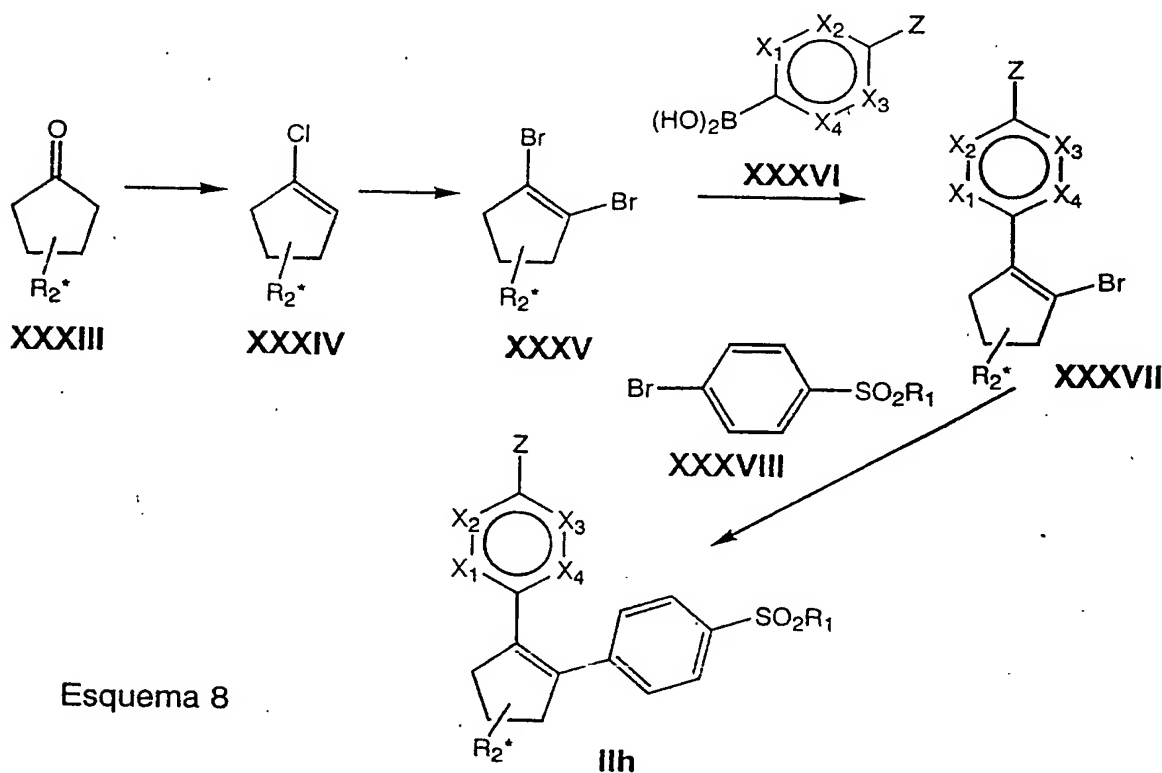
donde R_1 , R_2^* , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y Z tienen el significado descrito anteriormente.

En una primera etapa, la cetona de fórmula **XXIV**, obtenida según se ha descrito anteriormente, se hace reaccionar con el reactivo de Vilsmeier (oxicloruro de fósforo en dimetilformamida), preferiblemente a temperatura ambiente, para dar el β -cloroaldehído de fórmula **XXXII**.

En una segunda etapa, el β -cloroaldehído de fórmula **XXXII** se hace reaccionar con un ácido mercaptoacético de fórmula $\text{HS-CHR}_2^*\text{-COOH}$ en presencia de una base como piridina o trietilamina, y a una temperatura comprendida entre la ambiental y la de reflujo del disolvente, para dar el tiofeno **IIg**.

Se puede utilizar este método general de síntesis de tiofenos para preparar otros tiofenos partiendo de compuestos de partida apropiados.

Los compuestos de fórmula **II** donde A es un ciclopenteno (**IIh**) se pueden obtener según se muestra en el esquema 8:



donde R_1 , R_2^* , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y Z tienen el significado descrito anteriormente.

En una primera etapa se trata una ciclopentanona de fórmula **XXXIII** con pentacloruro de fósforo en el seno de un disolvente adecuado como tolueno,

preferiblemente a temperatura ambiente, para dar el 1-clorociclopenteno de fórmula XXXIV.

A continuación, el 1-clorociclopenteno XXXIV se trata con bromo, en el seno del mismo disolvente, a una temperatura comprendida preferiblemente entre
5 -20 y 0 °C para dar el 1,2-dibromociclopenteno de fórmula XXXV.

En una tercera etapa, se hace reaccionar el 1,2-dibromociclopenteno XXXV con un ácido arilborónico de fórmula XXXVI, en presencia de una base como carbonato de sodio, y de un catalizador adecuado como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en el seno de un disolvente adecuado como mezclas de tolueno y etanol, y calentando,
10 preferiblemente a reflujo, para dar un compuesto de fórmula XXXVII.

La posterior reacción del compuesto XXXVII con un segundo ácido arilborónico de fórmula $(\text{HO})_2\text{B}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{R}_1$ en las condiciones descritas, conduce a la obtención del ciclopenteno de fórmula IIh.

Alternativamente, también se puede obtener el ciclopenteno de fórmula IIh
15 a partir del compuesto de fórmula XXXVII, por tratamiento con trimetil borato en presencia de una base como butil litio, en el seno de un disolvente adecuado como el tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida preferiblemente entre -78 °C y temperatura ambiente, y posterior reacción con un compuesto halogenado de fórmula XXXVIII, en presencia de una base como carbonato de sodio y de un catalizador adecuado como $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, en el seno de un
20 disolvente adecuado como mezclas de tetrahidrofurano y agua, y calentando, preferiblemente a reflujo.

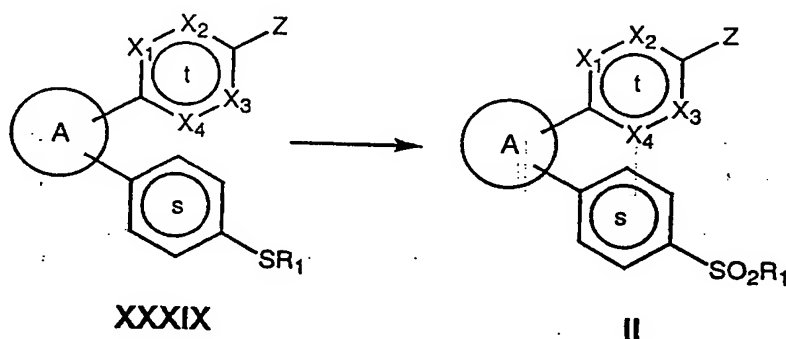
Las ciclopentanonas de fórmula XXXIII, los ácidos arilborónicos de fórmula XXXVI y los compuestos de fórmula XXXVIII son comerciales, están ampliamente
25 descritos en la literatura o se pueden preparar por métodos análogos a los descritos a partir de productos de partida comerciales. Así, por ejemplo, los ácidos arilborónicos de fórmula XXXVI se pueden obtener según el procedimiento descrito anteriormente para la última etapa de obtención de los compuestos de fórmula IIh.

30 Se puede utilizar este método general de síntesis de ciclopentenos para preparar otros ciclopentenos partiendo de compuestos de partida apropiados.

Los compuestos de fórmula II donde A es un anillo distinto de los mencionados específicamente se pueden preparar de acuerdo con los métodos

ampliamente descritos en la literatura para la preparación de dichos tipos de anillos.

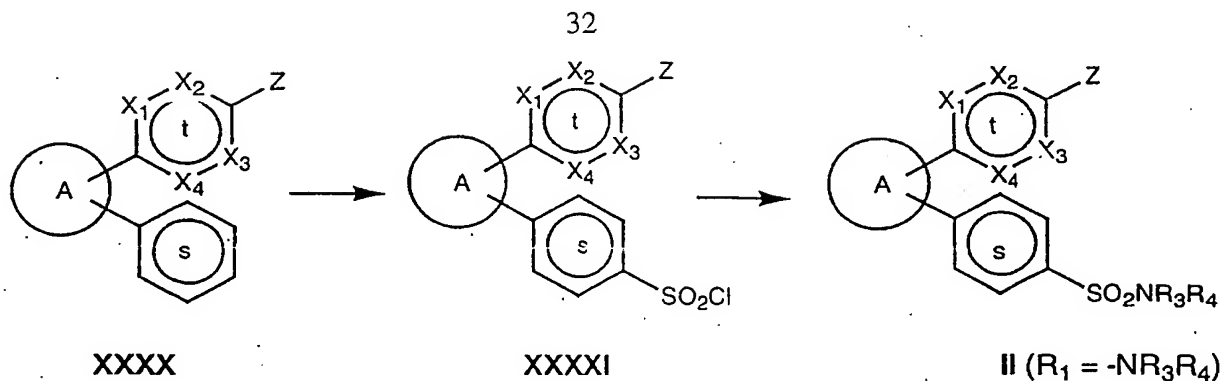
Alternativamente, los compuestos de fórmula II en los que R_1 representa C_{1-8} alquilo o C_{1-8} haloalquilo, se pueden obtener, independientemente de la estructura del anillo central A, por oxidación a partir del tioéter correspondiente de fórmula XXXIX:



donde A, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y Z tienen el significado anteriormente descrito y R_1 representa C_{1-8} alquilo o C_{1-8} haloalquilo.

La oxidación del tioéter a sulfona se lleva a cabo con un agente oxidante adecuado como el ácido *m*-cloroperbenzoico, el monoperoxiftalato de magnesio o el Oxone® en el seno de un disolvente adecuado como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano.

Alternativamente, los compuestos de fórmula II en los que R_1 representa $-NR_3R_4$, donde R_3 y R_4 tienen el significado anteriormente descrito, se pueden obtener, independientemente de la estructura del anillo central A, por introducción del grupo sulfonamida ($-SO_2NR_3R_4$) sobre el anillo de benceno correspondiente, según se muestra en el esquema 9.

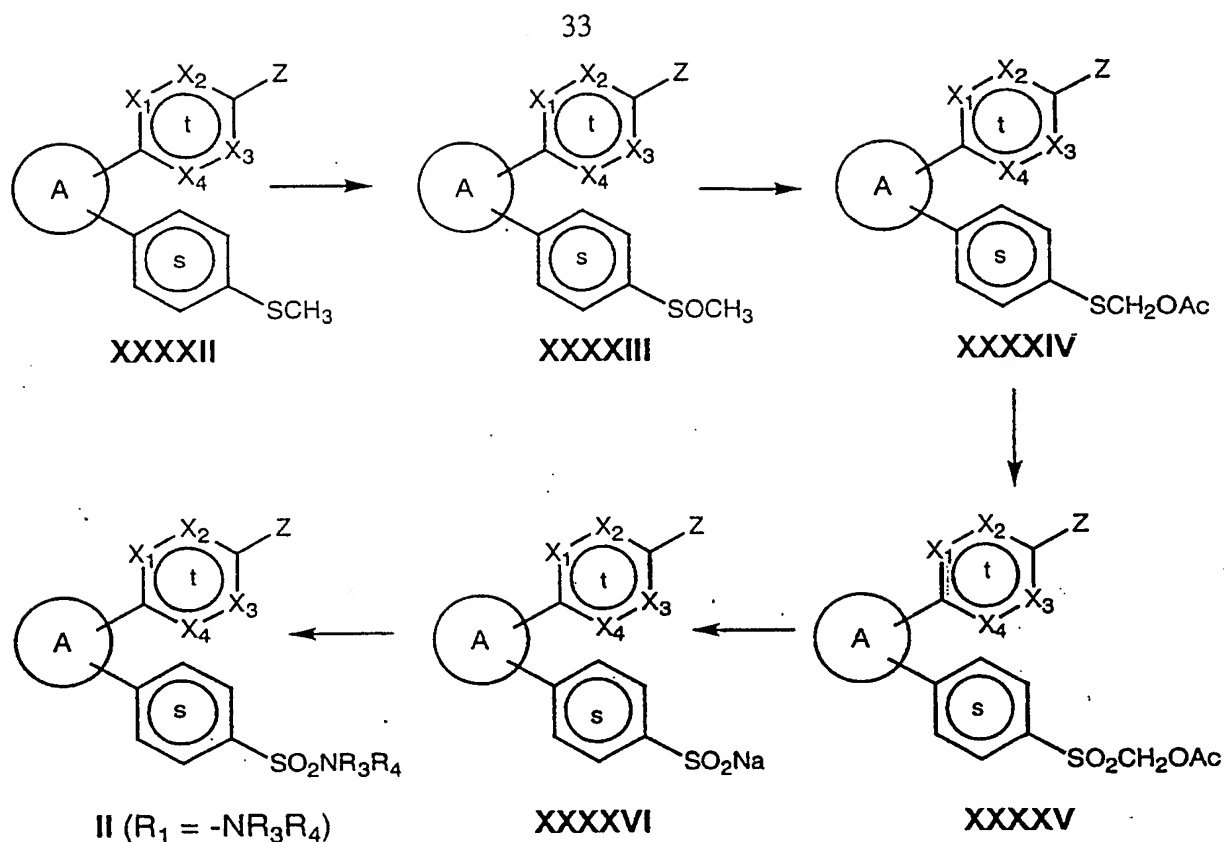


Esquema 9

donde A, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_3 , R_4 y Z tienen el significado anteriormente descrito.

En una primera etapa, se obtiene el clorosulfonyl derivado de fórmula XXXXI por reacción de un compuesto de fórmula XXXX con ácido clorosulfónico. A continuación se hace reaccionar el clorosulfonyl derivado XXXXI con una amina de fórmula NHR_3R_4 , para dar la sulfonamida correspondiente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula II donde R_1 representa $-NR_3R_4$, se pueden obtener también a partir del metiltioéter correspondiente según la secuencia que se muestra en el esquema 10.



Esquema 10

donde X₁, X₂, X₃, X₄, R₃, R₄, A y Z tienen el significado anteriormente descrito.

En una primera etapa, se transforma un metiltioéter de fórmula **XXXXII** en el metilsulfóxido correspondiente **XXXXIII** por oxidación con un agente oxidante adecuado como el ácido *m*-cloroperbenzoico. A continuación, el metilsulfóxido **XXXXIII** se transforma en el correspondiente sulfinato de sodio **XXXXVI** mediante un proceso que implica tratamiento con anhídrido acético para dar el correspondiente acetoximetiltio derivado **XXXXIV**, el cual se oxida con un agente oxidante adecuado como el monoperoxiftalato de magnesio para dar el derivado acetoximetilsulfonil **XXXXV**, el cual se transforma en el sulfinato de sodio de fórmula **XXXXVI** mediante tratamiento con una base, por ejemplo hidróxido sódico. Finalmente, se obtiene la sulfonamida no sustituida (-SO₂NH₂) mediante reacción con ácido hidroxilamino-O-sulfónico en el seno de un disolvente adecuado como el agua o mezclas agua/tetrahidrofurano, o bien la sulfonamida de fórmula -SO₂NR₃R₄ por cloración con cloruro de tionilo seguido de reacción con la correspondiente amina HNR₃R₄.

Los compuestos de fórmulas **XXXIX**, **XXXX** y **XXXXII** se pueden obtener

según procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la obtención de los compuestos de fórmula II, pero partiendo de compuestos bencénicos de partida apropiados.

Los compuestos de fórmula III se obtienen en general según procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la obtención de compuestos de fórmula II, pero partiendo de compuestos adecuadamente sustituidos en para con un grupo nitro en lugar del grupo Z, y posterior reducción del grupo nitro a un grupo amino, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado como Pd/C o bien por tratamiento con un agente reductor adecuado como SnCl₂.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención actúan inhibiendo el enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por ello, son útiles para el tratamiento o prevención de la inflamación, dolor y/o fiebre asociados a un amplio espectro de enfermedades o patologías, que incluyen entre otras: fiebre reumática; síntomas asociados a la gripe u otras infecciones víricas; resfriado común; dolores lumbares y cervicales; dismenorrea; dolor de cabeza; dolor de muelas; miositis; neuralgia; sinovitis; bursitis; artritis, incluyendo artritis reumatoidea y artritis juvenil; enfermedades degenerativas de las articulaciones, incluyendo osteoartritis; gota y espondilitis anquilosante; lupus eritematoso; tendinitis; esguinces, torceduras y otras lesiones similares, como las producidas durante la práctica deportiva; dolor derivado de intervenciones quirúrgicas o dentales; y dolor asociado a cáncer. También son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo psoriasis, eczema, quemaduras y dermatitis.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en el tratamiento de otras patologías mediadas por la COX-2. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden inhibir la proliferación celular y pueden ser útiles por tanto en el tratamiento o prevención de la poliposis adenomatosa familiar y del cáncer, especialmente de los cánceres que produzcan prostaglandinas o que expresen ciclooxigenasa. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento por ejemplo del cáncer de hígado, vejiga, pancreas, ovario, próstata, cuello del útero, pulmón, mama y de la piel, y muy especialmente cánceres gastrointestinales como el cáncer de colon.

Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoïdes y así pueden ser útiles en el tratamiento de la dismenorrea, parto prematuro, asma y bronquitis. Otras aplicaciones de los compuestos de fórmula I incluyen el tratamiento o
5 prevención de infartos cerebrales, epilepsia, y enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la demencia.

Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar la inflamación en enfermedades como enfermedades vasculares, migraña, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin,
10 esclerodermia, diabetes de tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behçet, polimiositis, hipersensibilidad, conjuntivitis, gingivitis e isquemia miocárdica.

Debido a su selectividad por la ciclooxigenasa-2, los compuestos de la presente invención son útiles como alternativa a los antiinflamatorios no
15 esteroideos (AINEs), especialmente en aquellos casos en que los AINEs puedan estar contraindicados.

De acuerdo con la actividad de los productos aquí descritos, la presente invención se refiere también a composiciones que contienen un compuesto de la presente invención, junto con un excipiente u otros agentes auxiliares en caso
20 necesario. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la vía de administración y de la naturaleza de la patología a tratar.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones sólidas para la
25 administración oral incluyen comprimidos, polvos para suspensiones extemporáneas, granulados y cápsulas. En los comprimidos, el principio activo se mezcla al menos con un diluyente inerte tal como lactosa, almidón, manitol o fosfato cálcico; con un agente aglutinante como por ejemplo almidón, gelatina, celulosa microcristalina o polivinilpirrolidona; y con un agente lubricante, como por
30 ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser recubiertos mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y así conseguir una acción sostenida durante un mayor período de tiempo. Recubrimientos gástricos o

entéricos pueden ser realizados con azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa, resinas acrílicas, etc. Comprimidos de liberación sostenida podrían también ser obtenidos utilizando un excipiente que produzca osmosis regresiva, tal como sucede con los polímeros del ácido galacturónico. Pueden también presentarse
5 preparados para uso oral como cápsulas duras de material absorbible, como por ejemplo de gelatina, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte y agentes lubricantes, o materiales pastosos, como glicéridos saturados etoxilados, que podrían también presentar liberación controlada. También es posible la realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el
10 principio activo se mezcla con agua o con medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida, o aceite de oliva.

Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes, como la carboximetilcelulosa
15 sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidina, goma tragacanto, goma xantan, goma arábiga, y uno o más conservantes, como el *p*-hidroxibenzoato de metilo o de propilo. También pueden añadirse otros excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir
20 emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol o propilenglicoles. Dichas composiciones pueden también contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

25 Preparaciones inyectables, de acuerdo con la presente invención, para la administración parenteral, comprenden soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones, en un solvente o diluyente no tóxico adecuado. Ejemplos de solventes acuosos o medios suspensantes son el agua destilada para inyección, la solución Ringer y la solución isotónica de cloruro
30 sódico. Como solventes no acuosos o medios suspensantes se pueden utilizar el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como el aceite de oliva, o alcoholes como el etanol. Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes, como humectantes, conservantes, emulsionantes y dispersantes.

Podrían ser esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. También es posible partir de materias primas estériles y mantenerlas en estas condiciones durante
5 todo el proceso de fabricación.

Las dosis y el régimen de dosis dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, de la edad y peso corporal del paciente, así como de la vía de administración. En general, la dosis diaria para un adulto estará entre 1 y 1000 mg al día, que puede administrarse dividida en una o varias tomas. Sin embargo,
10 en casos especiales pueden ser necesarias dosis fuera de estos márgenes. Un experto en la materia podrá fácilmente determinar la dosis adecuada para cada situación.

A continuación se citan algunos ejemplos de formulaciones representativas para comprimidos, cápsulas y preparaciones inyectables. Pueden ser preparados
15 mediante procedimientos convencionales y son útiles para inhibir la ciclooxigenasa-2.

Comprimidos

	Compuesto de fórmula I	100	mg
20	Fosfato cálcico dibásico	125	mg
	Almidón glicolato sódico	10	mg
	Talco	12.5	mg
	Estearato magnésico	2.5	mg
25		----- 250.0	mg

Cápsulas de gelatina dura

	Compuesto de fórmula I	100	mg
	Lactosa	197	mg
30	Estearato magnésico	3	mg
		----- 300	mg

Inyectable

35	Compuesto de fórmula I	100	mg
----	------------------------	-----	----

38

Alcohol bencílico	0.05	mL
Propilénglicol	1	mL
Agua c.s.p.	5	mL

- 5 La actividad de los compuestos de la presente invención se puede determinar utilizando el siguiente test:

Inhibición de la actividad ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) en líneas celulares humanas.

- 10 La inhibición de COX-1 y COX-2 se ensaya mediante la evaluación de la producción de PGE_2 después de la estimulación con ácido araquidónico en líneas celulares que expresan COX-1 humana (U-937 procedente de linfoma histiocítico humano) y COX-2 humana (143.98.2 procedente de osteosarcoma humano) respectivamente.

- 15 Las células procedentes de osteosarcoma se cultivan en 1 mL de medio de cultivo DMEM suplementado con 10% de suero bovino fetal, en placas de 24 pocillos hasta confluencia. Las células U-937 se cultivan en medio RPMI suplementado con un 10% de suero bovino fetal en botellas.

- Para evaluar la actividad COX-2, se elimina el medio y se cambia por
20 solución salina tamponada con Hepes (HBSS) sin Ca^{2+} / Mg^{2+} (2×10^5 células/pocillo). Para evaluar la actividad COX-1 se elimina el medio y se resuspenden las células U-937 hasta una densidad final de 3×10^6 células/mL en HBSS sin Ca^{2+} / Mg^{2+} (1 mL/pocillo, en placas de 24 pocillos). Se añade 1 μL de solución del compuesto a ensayar disuelto en DMSO o el vehículo, y las muestras
25 se incuban durante 15 min a 37 °C (5% CO_2 y 95% de humedad). Se adiciona ácido araquidónico (concentración final: 10 μM) y las muestras se incuban durante 10 min adicionales. A continuación se paran las reacciones mediante la adición de indometacina (8 mM, 30 μL). La cantidad de PGE_2 en el sobrenadante se determina por inmunoensayo enzimático específico (Kit Prostaglandin E2, Biotrak
30 EIA system RPN222, Amersham Pharmacia Biotech). Todos los ensayos se realizan por triplicado.

Los resultados obtenidos con compuestos representativos de la presente invención se muestran en la siguiente tabla, donde se recoge el % de inhibición

de la actividad COX-1 y COX-2 a una concentración 0.1 μ M de compuesto ensayado.

Nº Ejemplo	% Inhibición (0.1 μ M)	
	COX-1	COX-2
1	0	61
3	11	75
4	0	72
5	0	70
6	0	89
7	0	72
8	0	76
9	0	72
10	0	61
12	0	79
14	0	49
15	17	81
16	0	93
17	0	81

5 Los resultados de la tabla anterior muestran que los compuestos de fórmula I son inhibidores de la COX-2 potentes y selectivos.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el ámbito de la presente invención. Las siguientes abreviaturas se han utilizado en los ejemplos:

AcOEt: acetato de etilo

10 Ac₂O: anhídrido acético

AcONa: acetato sódico

BuLi: butil litio

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DME: dimetoxietano

15 DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

EtOH: etanol

Et₂O: éter dietílico

MCPBA: ácido *m*-cloroperbenzoico

5 MeOH: metanol

MeONa: metóxido sódico

NEt₃: trietilamina

THF: tetrahidrofurano

TMS: tetrametilsilano

10

Ejemplo de referencia 1

5-(4-Fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

a) 4-Metilsulfonilanilina

En un matraz se introducen 67 mg de Na₂WO₄, 8 gotas de ácido acético y 19 mL de H₂O y se calienta a 65 °C. Se añaden 19 mL (153 mmol) de 4-metiltioanilina y después, lentamente, 34.5 mL (337 mmol) de H₂O₂. Se agita a 65 °C durante 1.5 h y una vez frío se añaden 800 mL de HCl 1 N y 500 mL de CHCl₃. Se separan las fases y la acuosa se lava con más CHCl₃. La fase acuosa se basifica con NaOH 25% y se extrae con CHCl₃. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO₄. Se elimina el disolvente, obteniéndose 19.80 g del producto en forma de un sólido blanco (rto: 75 %).

15

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.97 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 6.66 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 9 Hz, 2 H).

20

b) N-(4-Fluorobenziliden)-4-metilsulfonilanilina

Una mezcla de 19.60 g (115 mmol) de 4-metilsulfonilanilina (obtenida en el apartado anterior), 12.19 mL (115 mmol) de 4-fluorobenzaldehído y 590 mL de tolueno se calienta a reflujo en un Dean-Stark durante 2 días. Se elimina el disolvente y el crudo obtenido se utiliza directamente en la siguiente reacción.

25

Una muestra se recristaliza en Et₂O para dar el compuesto analíticamente puro.

30

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 3.08 (s, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.98 (m, 4 H), 8.38 (s, 1 H).

c) Compuesto titular

Una mezcla de 31.8 g (115 mmol) de N-(4-fluorobenziliden)-4-metilsulfonilaniлина (obtenida en el apartado anterior), 33.4 g (172 mmol) de tosilmetilisocianuro, 31.7 g (229 mmol) de K_2CO_3 , 795 mL de MeOH y 340 mL de DME se calienta a reflujo durante 2 h. Se elimina el disolvente y el residuo se redissuelve en una mezcla $CH_2Cl_2/NaCl$ sat y se separan las fases. La acuosa se extrae con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas juntas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. Se obtiene un crudo que se lava con Et_2O varias veces para dar 29.0 g de un sólido cremoso. Finalmente se recrystaliza con AcOEt/hexano (120/25 mL). Se obtienen 27.2 g del producto en forma de un sólido cremoso (rto: 75 %).

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.10 (s, 3 H), 7.05 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 9 Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 2

4-Cloro-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

Una mezcla de 27.2 g (86 mmol) de 5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol (obtenido en el ejemplo de referencia 1), 12.05 g (90 mmol) de N-clorosuccinimida y 81 mL de $CHCl_3$ se calienta a reflujo durante 18 h. Se elimina el disolvente y el residuo se redissuelve en CH_2Cl_2 y se lava con HCl 1 N y a continuación con NaOH 1 N y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. Se obtiene un crudo que se lava con Et_2O varias veces para dar 26.2 g de un sólido cremoso, que se cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente. Se obtienen 24.0 g del compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 80 %).

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.13 (s, 3 H), 7.12 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.32 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 9 Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 3

5-(4-Aminofenil)-4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

a) 1-(4-Metilsulfonilfenil)-5-(4-nitrofenil)imidazol

Si siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 1, pero utilizando 4-nitrobenzaldehído en lugar de 4-fluorobenzaldehído, se obtiene el compuesto deseado (rto: 84%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 3.09 (s, 3 H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 2 H).

b) 4-Cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-(4-nitrofenil)imidazol

5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 2, pero partiendo del producto obtenido en el apartado anterior, se obtiene el compuesto deseado (rto: 56%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 3.09 (s, 3 H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 2 H).

10 **c) Compuesto titular**

Una mezcla de 1.14 g (3 mmol) de 4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-(4-nitrofenil)imidazol (obtenido en el apartado anterior), 2.88 g (15 mmol) de SnCl₂ y 21 mL de EtOH se calienta a reflujo durante 1.5 h. Se elimina el disolvente y el residuo se basifica con NaOH al 25 % y se extrae con CHCl₃. La fase orgánica se
15 seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente. Se obtienen 0.855 g del producto en forma de un sólido amarillo (rto: 81%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δ TMS): 3.08 (s, 3 H), 4.0 (s, 2 H + H₂O), 6.60
20 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 4

5-(6-Cloro-3-piridil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

a) Éster etílico del ácido 6-cloronicotínico

25 Una mezcla de 5 g (31.7 mmol) de ácido 6-cloronicotínico y 16 mL de SOCl₂ se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón durante 1 h. Se elimina el disolvente y el residuo se agita con una mezcla de 8.9 mL de NEt₃ y 130 mL de etanol durante 1.5 h a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente y el residuo se reparte entre CH₂Cl₂ y H₂O. Se separan las fases y la acuosa se extrae con
30 CH₂Cl₂. Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄ y se concentran, obteniéndose 5.78 g de crudo que se utiliza en la siguiente etapa.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H).

b) 6-Cloro-3-piridilmetanol

Sobre una mezcla de 2.36 g (62.28 mmol) de LiAlH_4 y 190 mL de Et_2O se añaden bajo atmósfera de argón 5.8 g (31.14 mmol) del éster etílico del ácido 6-cloronicotínico (obtenido en el apartado anterior) disueltos en 380 mL de Et_2O y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Lenta y sucesivamente se añaden una mezcla de 3.85 mL de H_2O y 8.12 mL de THF, 3.85 mL de NaOH al 15%, 10.54 mL de H_2O y Na_2SO_4 . Se filtra lavando con Et_2O y AcOEt y se evapora el disolvente. Se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente para dar 1.71 g del producto deseado (rto: 38%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 2.60 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 4.74 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H).

c) 6-Cloro-3-piridincarbaldéido

Sobre una mezcla de 1.14 mL (13.04 mmol) de cloruro de oxalilo y 16.6 mL de CH_2Cl_2 se añaden, a -78°C y bajo atmósfera de argón, una mezcla de 2.0 mL de DMSO y 3.8 mL de CH_2Cl_2 y se agita durante 5 min. Se adicionan lentamente 1.71 g (11.91 mmol) de 6-cloro-3-piridilmetanol (obtenido en el apartado anterior) disueltos en una mezcla de 1.5 mL de DMSO y 1.5 mL de CH_2Cl_2 y se agita durante 30 min a -78°C . Se añaden 14.2 mL (105.04 mmol) de NEt_3 , se agita durante 10 min a la misma temperatura y después se deja llegar a temperatura ambiente. Se vierte sobre una mezcla de hielo y H_2O , se extrae con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran, obteniéndose 1.4 g del producto deseado (rto: 83%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 10.07 (s 1 H).

d) N-(6-Cloro-3-piridilmetiliden)-4-metilsulfonilanilina

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 1, pero partiendo de 6-cloro-3-piridincarbaldéido (obtenido en el apartado anterior) en lugar de 4-fluorobenzaldehído y utilizando benceno como disolvente en lugar de tolueno, se obtiene un crudo que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

^1H -RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ δ TMS): 2.98 (s, 3 H), 5.64 (s, 1 H), 6.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.84 (d, $J = 8.1$

Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H).

e) Compuesto titular

5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 1 pero partiendo de N-(6-cloro-3-piridilmetiliden)-4-metilsulfonilanilina (obtenido en el apartado anterior) en lugar de N-(4-fluorobenziliden)-4-metilsulfonilanilina, se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente. Se obtiene el compuesto titular en un rendimiento del 59%.

10 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 3.12 (s, 3 H), 7.27 (s, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.40 (m, 3 H), 7.82 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.21 (s, 1 H).

Ejemplo de referencia 5

4-[4-Cloro-5-(4-fluorofenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida

a) 4-Metilsulfonilanilina

15 En un matraz se introducen 8.9 mL (71.8 mmol) de 4-metiltioanilina y 330 mL de CH_2Cl_2 , se enfría a 0 °C y se añaden 22.5 g (71.8 mmol) de MCPBA. Se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade CHCl_3 y solución saturada de NaHCO_3 , se satura con NaCl sólido y se separan las fases. La acuosa se extrae con más CHCl_3 y las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO_4 y se concentran. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente para dar 9 g del producto deseado (rto: 80%).

20 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 2.68 (s, 3 H), 4.02 (s, señal ancho, 2 H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

25 **b) N-(4-Fluorobenziliden)-4-metilsulfonilanilina**

30 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 1, pero partiendo de 4-metilsulfonilanilina (obtenida en el apartado anterior) en lugar de 4-metilsulfonilanilina, y utilizando benceno como disolvente en lugar de tolueno, se obtiene un crudo que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 2.75 (s, 3 H), 7.18 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.91 (m, 2 H), 8.41 (s, 1 H).

c) 5-(4-Fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 1, pero partiendo de N-(4-fluorobenziliden)-4-metilsulfinilaniлина (obtenida en el apartado anterior) en lugar de N-(4-fluorobenziliden)-4-metilsulfonilaniлина, se obtiene un crudo que se lava con Et₂O
5 varias veces para dar el producto en forma de un sólido cremoso (rto: 60 %).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.77 (s, 3 H), 6.99 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H).

d) 1-[4-(Acetoximetilsulfanil)fenil]-5-(4-fluorofenil)imidazol

En un matraz provisto de corriente de nitrógeno se introducen 1.60 g (5.3
10 mmol) de 5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfinilfenil)imidazol (obtenido en el apartado anterior), 16 mL de Ac₂O y 1.6 g (20 mmol) de AcONa y se calienta a reflujo durante 8 h. Se elimina el disolvente y el crudo se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente, obteniéndose 1.6 g del producto en forma de un sólido espumoso (rto:
15 84%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.11 (s, 3 H), 5.44 (s, 2 H), 6.99 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.72 (s, 1H).

e) 1-[4-(Acetoximetilsulfanil)fenil]-4-cloro-5-(4-fluorofenil)imidazol

20 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo de referencia 2 pero partiendo de 1-[4-(acetoximetilsulfanil)fenil]-5-(4-fluorofenil)imidazol (obtenido en el apartado anterior), se obtiene el compuesto deseado con un rendimiento del 51%.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.11 (s, 3 H), 5.43 (s, 2 H), 7.05 (m, 4 H), 7.19
25 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H).

f) 4-[4-Cloro-5-(4-fluorofenil)imidazol-1-il]bencenosulfinato de sodio

En un matraz se introduce el producto obtenido en el apartado anterior, 8 mL de CH₂Cl₂ y 4 mL de MeOH y se enfría a 0 °C. Se añaden 1.5 g (2.6 mmol) de monoperoxifitalato de magnesio hexahidratado y se agita durante una noche a
30 temperatura ambiente. Se añaden 12 mL de NaHCO₃ 5 % y la mezcla se extrae con CH₂Cl₂. Se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en una mezcla de 8 mL de THF y 4 mL de MeOH y se enfría a 0 °C. Se añaden 2.56 mL de NaOH 1 N y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentra, eliminando el H₂O

mediante destilación azeotrópica con mezclas de EtOH/tolueno y el residuo se seca al vacío. Se obtienen 0.90 g de un crudo que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δ TMS): 6.99 (m, 2 H), 7.18 (m, 4 H), 7.63 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).

g) Compuesto titular

En un matraz se introduce el crudo obtenido en el apartado anterior, 13 mL de H₂O, 0.21 g (2.7 mmol) de AcONa y 0.30 g (2.7 mmol) del ácido hidroxilamino-O-sulfónico y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se filtra la suspensión obtenida y el sólido se lava con AcOEt y H₂O. Se separan las fases y la acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente, obteniéndose 0.420 g del producto en forma de un sólido amarillo (rto: 48 %).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 4.84 (s, 2 H), 7.05 (m, 2 H), 7.18 (m, 2 H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 6

3-(4-Aminofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-5H-furan-2-ona

a) 2-Bromo-1-(4-metilsulfonilfenil)etanona

Sobre una solución de 8.2 g (41.3 mmol) de 1-(4-metilsulfonilfenil)etanona en 100 mL de CHCl₃, enfriada a -5 °C, se añaden, bajo corriente de argón, 0.8 mg de AlCl₃ y 1.78 mL (34.5 mmol) de Br₂ en 12.2 mL de CHCl₃. Se deja que la mezcla llegue a temperatura ambiente, se añade H₂O y se separan las dos fases. La acuosa se extrae con AcOEt, y las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄ y se concentran. Se obtienen 11 g de crudo que se utilizan directamente en la siguiente reacción.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 3.10 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

b) 4-(4-Metilsulfonilfenil)-3-(4-nitrofenil)-5H-furan-2-ona

Sobre una mezcla de 10.74 g (38.7 mmol) del compuesto obtenido en el apartado anterior, 121 mL de acetonitrilo y 6.23 g (34.4 mmol) de ácido 4-nitrofenilacético, se añaden, poco a poco y bajo corriente de argón, 12.08 mL (86.7 mmol) de NEt₃ y la mezcla resultante se agita durante 1 h a temperatura

ambiente. Se enfría a 0 °C, se añaden 10.06 mL (67.3 mmol) de DBU y se agita durante 2 h a esta temperatura. Se añaden 121 mL de HCl 1 N, se extrae con AcOEt, y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas
5 AcOEt/hexano de polaridad creciente, obteniéndose 8 g del compuesto deseado (rto: 60%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 3.10 (s, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

c) Compuesto titular

10 Una mezcla de 4.0 g (11.14 mmol) de 4-(4-metilsulfonilfenil)-3-(4-nitrofenil)-5H-furan-2-ona (obtenido en el apartado anterior), 75 mL de EtOH, 75 mL de THF y 0.63 g de Pd/C al 10% se agita durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtra sobre celite, y se concentra. Se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillo (rto: 95%).

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δ TMS): 3.11 (s, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 7

4-[5-(4-Aminofenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida

20 **a) 4,4,4-Trifluoro-1-(4-nitrofenil)-1,3-butanodiona**

Sobre una solución de 2.3 mL (20 mmol) de trifluoroacetato de etilo en 9.4 mL de *tert*-butil metil éter, se añaden, bajo corriente de argón, una solución de MeONa en MeOH preparada previamente (0.56 g de Na en 4.7 mL de MeOH) y 3 g (18.16 mmol) de 4-nitroacetofenona. La mezcla se agita a temperatura ambiente
25 durante una noche, y seguidamente se adicionan 8.4 mL de HCl 3 N. La suspensión obtenida se extrae con AcOEt y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. Se elimina el disolvente y el crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente, obteniéndose 4.2 g del compuesto deseado (rto: 88%).

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 6.62 (s, 1 H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 9.0 Hz, 2 H).

b) 4-[3-Trifluorometil-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida

Una mezcla de 4.2 g (16 mmol) de 4,4,4-trifluoro-1-(4-nitrofenil)-1,3-butanodiona (obtenida en el apartado anterior), 200 mL de EtOH y 3.9 g (17.58 mmol) de clorhidrato de 4-sulfamoilfenilhidrazina se calienta a reflujo bajo corriente de argón durante una noche. La mezcla resultante se concentra, se le
5 añade AcOEt y se lava con H₂O y solución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO₄, se concentra y el crudo obtenido se lava con CHCl₃, obteniéndose 6.1 g del compuesto deseado (rto: 100%)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δ TMS): 6.95 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 4 H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

10 **c) Compuesto titular**

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el apartado c del ejemplo de referencia 6, pero partiendo de 4-[3-trifluorometil-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (obtenida en el apartado anterior), y dejando un tiempo de reacción de 4 h en vez de 2 h, se obtiene el compuesto titular con
15 rendimiento cuantitativo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δ TMS): 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo de referencia 8

Ácido 6-(1-pirrolidinil)-3-piridilacético

20 **a) 6-Cloro-3-piridilacetónitrilo**

Una mezcla de 0.5 g (3.48 mmol) de 6-cloro-3-piridilmetanol (obtenido en el apartado b del ejemplo de referencia 4) y de 3.48 mL (48 mmol) de SOCl₂ se calienta a reflujo durante 3 h. Se enfría, se le añade benceno y se concentra. El
25 crudo obtenido se trata con 0.64 g (9.74 mmol) de KCN, 5.2 mL de MeOH y 2 mL de H₂O y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 h. Se añaden 5 mL de H₂O, se saturan con K₂CO₃ y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas AcOEt/hexano de polaridad creciente, obteniéndose 0.293 g del compuesto deseado (rto: 55%).

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 3.77 (s, 2 H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H).

b) 6-(1-Pirrolidinil)-3-piridilacetónitrilo

Una mezcla de 0.293 g (1.92 mmol) de 6-cloro-3-piridilacetónitrilo (obtenido

en el apartado anterior) y 9.3 mL de pirrolidina, se mantiene a reflujo durante 2 h bajo atmósfera de argón. Se deja enfriar, se concentra y el residuo se reparte entre AcOEt y H₂O. Se separan las fases y la orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el compuesto deseado con un rendimiento del 83%.

- 5 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.01 (m, 4 H), 3.44 (m, 4 H), 3.58 (s, 2 H), 6.36 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H).

c) Compuesto titular

- Una mezcla de 0.3 g (1.6 mmol) del compuesto obtenido en el apartado anterior, 1.6 mL de HCl concentrado y 1.6 mL de H₂O se calienta a reflujo durante
10 18 h. Se concentra, se añade H₂O y se basifica con solución de NaOH al 25% a pH 5. Se extrae con AcOEt en caliente y se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra, obteniéndose 92 mg del compuesto deseado (rto: 28%).

- 15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.03 (m, 4 H), 3.46 (s, 2 H), 3.49 (m, 4 H), 6.44 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 9.92 (s, 1 H).

Ejemplo 1

4-Cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]imidazol

- En un reactor se introducen 0.30 g (0.85 mmol) de 4-cloro-5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol (obtenido en el ejemplo de referencia 2), 10 mL de
20 pirrolidina y 10 mL de THF, y se calienta a 150 °C durante una noche. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se trata con una mezcla de CHCl₃ y H₂O, se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. Se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente para
25 dar 0.27 g del compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillo (rto: 72%).

- ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.11 (t, J = 6.6 Hz, 4 H), 3.17 (s, 3H), 3.38 (t, J = 6.6 Hz, 4 H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo 2

1-(4-Metilsulfonilfenil)-5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]imidazol

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, pero partiendo de 5-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol (obtenido en el

ejemplo de referencia 1) y alargando el tiempo de reacción a dos días, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillo (rto: 76%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.07 (t, J = 6.6 Hz, 4 H), 3.15 (s, 3 H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 4 H), 6.52 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo 3

4-Cloro-5-[4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil]-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

Seguendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, pero utilizando 3-hidroxipirrolidina en lugar de pirrolidina y en ausencia de THF, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 42%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD δ TMS): 2.05 (m, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 4.50 (s, 1 H), 6.46 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo 4

4-Cloro-5-[4-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil]-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

Seguendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1 pero utilizando 2-metilpirrolidina en lugar de pirrolidina y alargando el tiempo de reacción a 8 días, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillo (rto: 20%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.73 (m, 1 H), 2.03 (m, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.17 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 6.51 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.00 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo 5

4-[4-Cloro-5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]imidazol-1-il]bencenosulfonamida, clorhidrato

En un reactor se introducen 0.21 g (0.60 mmol) de 4-[4-cloro-5-(4-fluorofenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida (obtenida en el ejemplo de referencia 5), 10 mL de pirrolidina y 10 mL de THF, y se calienta a 150 °C durante la noche. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se trata con una mezcla de CHCl₃ y H₂O, llevándose la fase acuosa a pH 6 mediante una solución de HCl 1 N. Se separan las fases, la acuosa se extrae con CHCl₃, y las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄, se filtran, y se concentran. El

crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel, usando como eluyente mezclas de MeOH/AcOEt/hexano de polaridad creciente, obteniéndose 57 mg del compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 22%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO δ TMS): 1.92 (m, 4 H), 3.19 (m, 4H), 6.48 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H).

Ejemplo 6

4-Cloro-5-[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

Una mezcla de 0.120 g (0.298 mmol) de 4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]imidazol (obtenido en el ejemplo 1), 1 mL de acetonitrilo y 0.04 g (0.298 mmol) de N-clorosuccinimida se calienta a reflujo durante 4 h. La mezcla resultante se concentra, se le añade AcOEt y se lava con solución de NaOH 1N. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente. Se obtienen 0.103 g del compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido cremoso (rto: 79%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 1.95 (m, 4 H), 3.08 (s, 3 H), 3.45 (m, 4 H), 6.72, (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo 7

4-Cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)fenil]imidazol

En un matraz se introducen, bajo corriente de argón, 0.3 g (0.86 mmol) de 5-(4-aminofenil)-4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol (obtenido en el ejemplo de referencia 3), 0.086 g de anhídrido succínico y 10.6 mL de tolueno y se calienta a reflujo durante 1 h. Se añaden 0.23 mL de NEt₃ y se mantiene el reflujo durante 4 días. Se concentra y el crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente. Se obtienen 58 mg del compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 16%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.91 (s, 4 H), 3.10 (s, 3 H), de 7.29 a 7.37 (m, 6 H), 7.68 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

Ejemplo 8

4-Cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(2-oxo-3-pirrolin-1-il)fenil]imidazol

En un matraz se introducen 0.3 g (0.86 mmol) de 5-(4-aminofenil)-4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol (obtenido en el ejemplo de referencia 3), 0.112 g (0.86 mmol) de 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofurano, 0.2 mL de solución de HCl al 10%, 1 mL de H₂O y 2 mL de THF, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra, y el residuo se reparte en CHCl₃ y solución de NaOH 1N. Se separan las fases y la orgánica se seca sobre MgSO₄. Se elimina el disolvente y el crudo se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente, para dar 79 mg del compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 22%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 3.10 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 6.29 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.22 (m, 3 H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo 9

4-Cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil]imidazol

a) 4-Cloro-5-[4-(2-cloroetoxicarbonilamino)fenil]-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol

Sobre una mezcla de 0.3 g (0.86 mmol) de 5-(4-aminofenil)-4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol (obtenido en el ejemplo de referencia 3), 0.69 mL de DMF y 0.07 mL de piridina, se añaden gota a gota y bajo corriente de argón 0.088 mL (0.86 mmol) de cloroformiato de 2-cloroetilo disuelto en 0.215 mL de Et₂O. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra y el residuo se trata con una mezcla de AcOEt y H₂O. Se separan las fases, la fase acuosa se extrae con AcOEt y las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄ y se concentran. Se obtienen 0.43 g de crudo que se utilizan directamente en la siguiente etapa.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.95 (s, 3 H), 3.72 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.41 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H).

b) Compuesto titular

Sobre una mezcla de 0.43 g (0.86 mmol) del crudo obtenido en el apartado anterior, 19.7 mL de EtOH al 70% y 1.4 mL de THF, se añaden 0.057 g (1.032 mmol) de KOH disueltos en 2.77 mL de EtOH al 70% y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra, y el residuo se

reparte en H₂O y CHCl₃. Se separan las fases y la acuosa se extrae con CHCl₃. Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El crudo se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente, para dar 230 mg del compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 64%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 3.10 (s, 3 H), 4.07 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.51 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo 10

4-Cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]imidazol

En un matraz se introducen 0.3 g (0.86 mmol) de 5-(4-aminofenil)-4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol (obtenido en el ejemplo de referencia 3), 0.12 mL (0.885 mmol) de NEt₃ y 2.5 mL de THF, y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Poco a poco se le añaden 0.124 g (0.885 mmol) de cloruro de 4-clorobutanoilo y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfría con un baño de hielo a 0 °C y se adicionan lentamente 0.224 g (2 mmol) de *tert*-butóxido de potasio en 2 mL de THF. Se agita durante 1 h a esta temperatura, se deja que llegue a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se trata con CHCl₃ y H₂O, se separan las fases y la orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas de AcOEt/hexano de polaridad creciente, obteniéndose 225 mg del compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 63%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.18 (m, 2 H), 2.63 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 3.87 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.66 (m, 3 H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo 11

1-(4-Metilsulfonilfenil)-5-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridil]imidazol

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 8, pero partiendo de 5-(6-cloro-3-piridil)-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol (obtenido en el ejemplo de referencia 4) se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco y con rendimiento cuantitativo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.03 (m, 4 H), 3.10 (s, 3 H), 3.44 (m, 4 H), 6.29 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.26, (s, 1 H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H).

Ejemplo 12

4-Cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridil]imidazol

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 6, pero partiendo de 1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridil]imidazol (obtenido en el ejemplo 11) y dejando un tiempo de reacción de una noche, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillo (rto: 13%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.03 (m, 4 H), 3.10 (s, 3 H), 3.47 (s, señal ancho, 4 H), 6.34 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 7.99 (s, 1 H).

Ejemplo 13

3-[4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)fenil]-4-(4-metilsulfonilfenil)-5H-furan-2-ona

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 7, pero partiendo de 3-(4-aminofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-5H-furan-2-ona (obtenido en el ejemplo de referencia 6), y dejando un tiempo de reacción de una noche, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 60%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.92 (s, 4 H), 5.20 (s, 2 H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo 14

4-(4-Metilsulfonilfenil)-3-[4-(2-oxo-3-pirrolidin-1-il)fenil]-5H-furan-2-ona

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 8, pero partiendo de 3-(4-aminofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-5H-furan-2-ona (obtenido en el ejemplo de referencia 6), y alargando el tiempo de reacción a una noche, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 13%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 3.10 (s, 3 H), 4.48 (m, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 6.30 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 8.7

Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo 15

4-(4-Metilsulfonilfenil)-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-5H-furan-2-ona

Una mezcla de 1 g (3 mmol) de 3-(4-aminofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-5H-furan-2-ona (obtenido en el ejemplo de referencia 6), 0.36 mL (3 mmol) de 1,4-dibromobutano, 0.41 mL de NEt₃ y 10 mL de acetonitrilo se calienta a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se concentra y el crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica-gel usando como eluyente mezclas AcOEt/hexano de polaridad creciente. Se obtienen 0.316 g del compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillo (rto: 27%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 1.96 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 3.25 (m, 4 H), 5.05 (s, 2 H), 6.47 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

Ejemplo 16

3-[3-Cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]-4-(4-metilsulfonilfenil)-5H-furan-2-ona

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 6, pero partiendo de 4-(4-metilsulfonilfenil)-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-5H-furan-2-ona (obtenido en el ejemplo 15), se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillo (rto: 73%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 1.97 (m, 4 H), 3.09 (s, 3 H), 3.48 (m, 4 H), 5.14 (s, 2 H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Ejemplo 17

4-(4-Metilsulfonilfenil)-3-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridil]-5H-furan-2-ona

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el apartado b del ejemplo de referencia 6, pero utilizando ácido 6-(1-pirrolidinil)-3-piridilacético (obtenido en el ejemplo de referencia 8) en lugar de ácido 4-nitrofenilacético, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillo (rto: 13%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.03 (m, 4 H), 3.09 (s, 3 H), 3.48 (m, 4 H), 5.13 (s, 2 H), 6.40 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.17 (s, 1 H).

Ejemplo 18

4-[5-[4-(2-Oxo-3-pirrolin-1-il)fenil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-1-

ii]bencenosulfonamida

5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 8, pero partiendo de 4-[5-(4-aminofenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-ii]bencenosulfonamida (obtenida en el ejemplo de referencia 7), y alargando el tiempo de reacción a una noche, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 13%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 4.48 (m, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 6.29 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

10

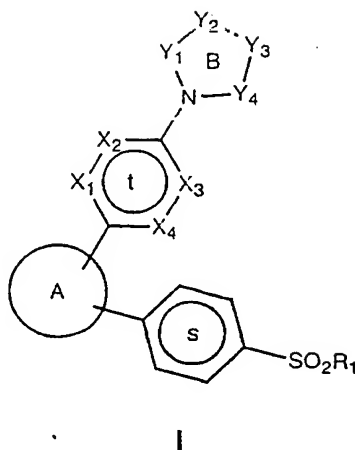
Ejemplo 19**4-[5-[4-(1-Pirrolidinil)fenil]-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-ii]bencenosulfonamida**

15 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15, pero partiendo de 4-[5-(4-aminofenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-ii]bencenosulfonamida (obtenida en el ejemplo de referencia 7), se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillo (rto: 7%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 2.00 (m, 4 H), 3.26 (m, 4 H), 5.23 (s, 2 H), 6.46 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general I:



5 donde:

A representa un anillo de 5 miembros insaturado o parcialmente insaturado, que puede contener opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde los dos sustituyentes aromáticos s y t están situados sobre átomos adyacentes del anillo A, y donde A puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R_2 ;

R_1 representa C_{1-8} alquilo, C_{1-8} haloalquilo ó $-NR_3R_4$;

R_2 representa C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, halógeno, oxo, ciano, nitro, $-CHO$, $-COCH_3$ ó $-COOR_3$;

R_3 representa hidrógeno, C_{1-8} alquilo ó aril C_{0-8} alquilo;

15 R_4 representa hidrógeno, C_{1-8} alquilo, aril C_{1-8} alquilo, $-COR_5$ ó $-COOR_5$;

R_5 representa C_{1-8} alquilo ó C_{1-8} haloalquilo;

X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan todos CR_6 , o bien uno, dos o tres de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan nitrógeno y los restantes grupos de X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan CR_6 ;

20 cada R_6 representa independientemente hidrógeno, halógeno, C_{1-3} alquilo ó C_{1-3} alcoxi;

la línea a trazos en el anillo B representa un enlace sencillo o doble;

Y_1 e Y_4 representan independientemente CR_7R_7 ó CO ;

cuando la línea a trazos representa un enlace doble Y_2 e Y_3 representan CR_8 ;

cuando la línea a trazos representa un enlace sencillo Y_2 e Y_3 representan CR_8R_8 ,

25 y adicionalmente Y_2 puede representar CO si Y_1 es distinto de CO , y

adicionalmente Y_3 puede representar CO si Y_4 es distinto de CO o bien Y_3 puede representar NR_9 , O ó S si Y_4 representa CO;

cada R_7 representa independientemente hidrógeno, metilo o etilo;

cada R_8 representa independientemente hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi o halógeno;

R_9 representa hidrógeno ó C_{1-4} alquilo;

arilo en las definiciones anteriores representa fenilo o naftilo, y puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos elegidos de entre C_{1-8} alquilo, halógeno, C_{1-8} haloalquilo, ciano, nitro, $R_{10}OC_{0-8}$ alquilo, $R_{10}SC_{0-8}$ alquilo, $-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}COR_{11}$, $-COR_{10}$ ó $-COOR_{10}$;

R_{10} representa hidrógeno, C_{1-8} alquilo o bencilo;

R_{11} representa C_{1-8} alquilo ó C_{1-8} haloalquilo;

y sus sales, solvatos y prodrogas.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1 donde R_1 representa metilo o amino.

3.- Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 representan todos CR_6 o bien uno de X_2 ó X_3 representa N y el resto representa CR_6 .

4.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde A representa imidazol, pirazol, furanona, tiofeno, isoxazol, oxazol, oxazolona o ciclopenteno, donde A puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R_2 .

5.- Un compuesto según la reivindicación 4 donde A representa imidazol, furanona ó pirazol, donde A puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R_2 .

6.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde R_7 y R_8 representan hidrógeno.

7.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 representan CH_2 , siendo la línea de trazos un enlace sencillo, o bien uno de Y_1 o Y_4 representa CO y el otro representa CH_2 e Y_2 e Y_3 representan CH_2 en cuyo caso la línea a trazos representa un enlace sencillo o bien Y_2 e Y_3 representan CH en cuyo caso la línea a trazos representa un enlace doble.

8.- Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]imidazol;

1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]imidazol;

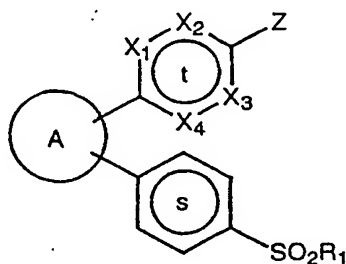
- 4-cloro-5-[4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil]-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;
 4-cloro-5-[4-(2-metilpirrolidin-1-il)fenil]-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;
 4-[4-cloro-5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]imidazol-1-il]bencenosulfonamida;
 4-cloro-5-[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]-1-(4-metilsulfonilfenil)imidazol;
 5 4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)fenil]imidazol;
 4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(2-oxo-3-pirrolin-1-il)fenil]imidazol;
 4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil]imidazol;
 4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]imidazol;
 1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridil]imidazol;
 10 4-cloro-1-(4-metilsulfonilfenil)-5-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridil]imidazol;
 3-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)fenil]-4-(4-metilsulfonilfenil)-5H-furan-2-ona;
 4-(4-metilsulfonilfenil)-3-[4-(2-oxo-3-pirrolin-1-il)fenil]-5H-furan-2-ona;
 4-(4-metilsulfonilfenil)-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-5H-furan-2-ona;
 3-[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]-4-(4-metilsulfonilfenil)-5H-furan-2-ona;
 15 4-(4-metilsulfonilfenil)-3-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridil]-5H-furan-2-ona;
 4-[5-[4-(2-oxo-3-pirrolin-1-il)fenil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il]benceno-
 sulfonamida;
 4-[5-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il]benceno-
 sulfonamida;

20 o una sal, solvato o prodroga del mismo.

9.- Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que comprende:

(a) cuando en un compuesto de fórmula I Y_1 e Y_4 representan CR_7R_7 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

25

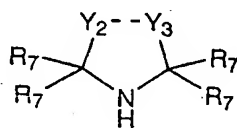


II

donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 y A tienen el significado descrito en la reivindicación 1 y Z representa flúor o bien, cuando uno de X_2 ó X_3 representa nitrógeno, Z representa

60

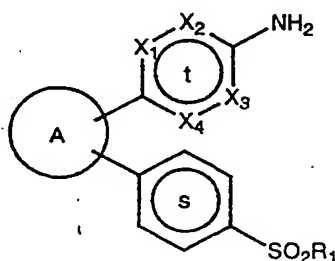
cloro, con una amina de fórmula IV



IV

5 donde R_7 , Y_2 , Y_3 y la línea a trazos tienen el significado descrito en la reivindicación 1; ó

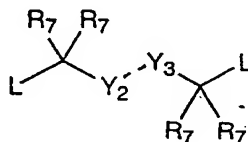
(b) cuando en un compuesto de fórmula I Y_1 e Y_4 representan CR_7R_7 , hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



III

10

donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 y A tienen el significado descrito en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V



V

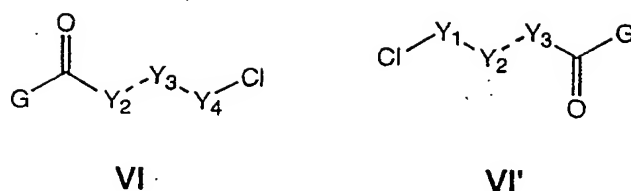
15

donde R_7 , Y_2 , Y_3 y la línea a trazos tienen el significado descrito en la reivindicación 1 y L representa un buen grupo saliente; ó

(c) cuando en un compuesto de fórmula I Y_1 y/o Y_4 representa CO, hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula VI ó VI' respectivamente

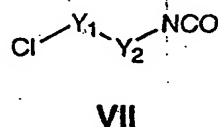
20

61

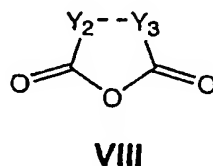


donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 y la línea a trazos tienen el significado descrito en la reivindicación 1 y G es un buen grupo saliente; ó

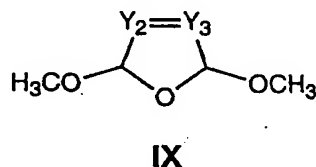
- 5 (d) cuando en un compuesto de fórmula I Y_4 representa CO e Y_3 representa NH, hacer reaccionar un compuesto de fórmula III, con un isocianato de fórmula VII



- 10 donde Y_1 y Y_2 tienen el significado descrito en la reivindicación 1; ó
(e) cuando en un compuesto de fórmula I Y_1 e Y_4 representan CO, hacer
reaccionar un compuesto de fórmula III, con un compuesto de fórmula VIII



- 15 donde Y_2 , Y_3 y la línea a trazos tienen el significado descrito en la reivindicación 1;
ó
(f) cuando en un compuesto de fórmula I uno de Y_1 ó Y_4 representa CH_2 y el otro
representa CO, y la línea a trazos representa un doble enlace, hacer reaccionar
20 un compuesto de fórmula III, con un compuesto de fórmula IX



donde Y_2 e Y_3 tienen el significado descrito en la reivindicación 1; ó

(g) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y

(h) si se desea, después de las etapas anteriores, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un ácido o una base para dar la correspondiente sal.

5 10.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 11.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa.

15 12.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa-2.

20 13.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de la inflamación, dolor y/o fiebre.

14.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoïdes.

25 15.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de la dismenorrea, parto prematuro, asma y bronquitis.

30 16.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de la poliposis adenomatosa familiar.

17.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1

a 8 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer.

18.- Uso según la reivindicación 17 donde el cáncer es un cáncer gastrointestinal.

5 19.- Uso según la reivindicación 18 donde el cáncer gastrointestinal es cáncer de colon.

20.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de infartos cerebrales, epilepsia, y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad
10 de Alzheimer y la demencia.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 01/00152

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 403/10, 403/12, 403/14, 405/10, 405/12, 405/14, 413/10, 413/12, 413/14, A61K 31/4155, 31/4178, 31/341, A61 P 29/00, 35/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07 D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9964415 A (PFIZER PHARMACEUTICALS), Claims 1-13, table pages 205-211 in particular examples 27, 26, 66, 179, 12 and 15.	1, 10, 11
P,Y	WO 0023426 A (URIARCH), 27.04.2000, the whole document.	1-20
P,Y	WO 0066562 A (DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION), Claims 1, 5, 15, 5, 15.	1-20
P,Y	WO 0117996 A (MERCK FROSST CANADA), 15.03.2001 Claims 1, 14, 16.	1-20
P,Y	WO 0116138 A (ABBOTT LABORATORIES), 08.03.2001 Claim 1, formulas 11, 111, claims 11, 12, 14, 15.	1-20
Y	WO 9727181 A (G.D. SEARLE), 23.10.1997 claims, examples.	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May 2001 (24.05.01)

Date of mailing of the international search report

28 June 2001 (28.06.01)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O. ES

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 01/00152

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 9738986 A (G.D. SEARLE), 23.10.1997, claims, examples:	1-20
Y	WO 9500501 A (MERCK FROSST CANADA), 05.01.1995, Claims, tables 1, 2, 4.	1-20
A	WO 9426731 A (MERCK FROSST CANADA), 24.11.1994, Claims.	1-20
A	WO 9914205 A (ALMIRALL PRODESFARMA), 25.03.1999, Claims.	1-20
Y	Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1997, vol. 32, chapter 21, pages 211-220. P. Prasit et al. "Selective Cyclooxygenase -2 inhibitors" pages 213 (final)-215.	1-20
Y	Actualités de Chimie Thérapeutique, 1999, vol. 25, pages 123-134. J. Talley et al. "Discovery of Selective COX-2 inhibitors". pages 127, 128, 130, 133.	1-20
A	Journal Medicinal Chemistry, 1997, vol. 40, pags. 1634-1647. I. Khanna et al. "1, 2-Diarylimidazoles as potent, Cyclooxygenase-2 selective and orally active antiinflammatory agents". The whole document.	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ES 01/00152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9964415	16.12.1999	EP 1086097	28.03.2001
		AU 3841499	30.12.1999
		ZA 5903897	28.03.2001
WO 0023426	27.04.2000	AU 6204899	08.05.2000
WO 0066562	09.11.2000	AU 200043083	17.11.2000
WO 0117996	15.03.2001	NONE	
WO 0116138	08.03.2001	NONE	
WO 9727181	31.07.1997	AU 1573997	20.08.1997
		ZA 9700670	24.06.1998
		EP 880504	02.12.1998
		NZ 327022	29.06.1999
		JP 2000503987	04.04.2000
WO 9738986	23.10.1997	KR 20005395	25.01.2000
		AU 2722797	07.11.1997
		BR 1100403	22.04.1998
		ZA 9703146	24.06.1998
		CZ 9802710	13.01.1999
		NO 9804727	14.12.1998
		EP 852791	27.01.1999
		SK 9801242	13.04.1999
		NZ 331542	29.07.1999
		CN 1216043	05.05.1999
		US 5932598	03.08.1999
		HU 9901807	28.09.1999
		JP 2000509029	18.07.2000
		MX 9808218	01.06.1999
WO 9500501	05.01.1995	MX 194277	26.11.1999
		ZA 9404501	31.05.1995
		AU 6957494	17.01.1995
		AU 1269495	01.08.1995
		US 5474995	12.12.1995
		FI 9506119	19.12.1995
		BR 9406979	05.03.1996
		NO 9505256	23.02.1996
		EP 705254	10.04.1996
		CZ 9503146	15.05.1996
		US 5536752	16.07.1996
		NO 9500393	09.07.1996
		US 5550142	27.08.1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ES 01/00152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		FI 9602800	06.09.1996
		AU 6197096	31.10.1996
		HU 74070	28.10.1996
		EP 754687	22.01.1997
		SK 9501502	08.01.1997
		JP 9500372	14.01.1997
		CN 1125944	03.07.1996
		SG 43841	14.11.1997
		EP 822190	04.02.1998
		US 5710140	20.01.1998
		NZ 267386	26.02.1998
		BR 1100120	14.04.1998
		DE 69410092	10.06.1998
		ES 2115237	16.06.1998
		TW 326042	01.02.1998
		SG 52703	28.09.1998
		JP 2977137	10.11.1999
		CA 2176974	24.08.1999
		EP 980965	23.02.2000
		RO 115354	28.01.2000
		JP 200038375	08.02.2000
		RU 2131423	10.06.1999
		IL 110031	31.01.2000
		CA 2176973	22.08.2000
		CN 1143365	19.02.1997
		KR 215358	16.08.1999
WO 9426731	24.11.1994	AU 6718494	12.12.1994
WO 9914205	25.03.1999	EP 1017685	12.07.2000
		ZA 9808303	26.05.1999
		AU 9623698	05.04.1999
		ES 2131015	01.07.1999

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud nacional n°
PCT/ES 01/00152

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07D 403/10, 403/12, 403/14, 405/10, 405/12, 405/14, 413/10, 413/12, 413/14, A61K 31/4155, 31/4178, 31/341, A61 P 29/00, 35/00
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07 D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 9964415 A (PFIZER PHARMACEUTICALS), Reivindicaciones 1-13, tabla pág. 206-211 particularmente ejemplos 27, 26, 66, 179, 12 y 15.	1, 10, 11
P,Y	WO 0023426 A (URIARCH), 27.04.2000, todo el documento.	1-20
P,Y	WO 0066562 A (DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION), reivindicaciones 1, 5, 15.	1-20
P,Y	WO 0117996 A (MERCK FROSST CANADA), 15.03.2001 reivindicaciones 1, 14, 16.	1-20
P,Y	WO 0116138 A (ABBOTT LABORATORIES), 08.03.2001 reivindicación 1, fórmulas 11, 111, reivindicaciones 11, 12, 14, 15.	1-20
Y	WO 9727181 A (G.D. SEARLE), 23.10.1997 reivindicaciones, ejemplos.	1-20

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 24 mayo 2001 (24.05.2001)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

28 JUN 2001

28.06.01

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional. OEPM.

Funcionario autorizado

P. Fernández

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España
n° de fax +34 91 3495304

n° de teléfono + 34 91 349 53 52

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud in n°
PCT/ES 01/00152

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
Y	WO 9738986 A (G.D. SEARLE), 23.10.1997, reivindicaciones, ejemplos.	1-20
Y	WO 9500501 A (MERCK FROSST CANADA), 05.01.1995, reivindicaciones, tablas 1, 2, 4.	1-20
A	WO 9426731 A (MERCK FROSST CANADA), 24.11.1994, reivindicaciones.	1-20
A	WO 9914205 A (ALMIRALL PRODESFARMA), 25.03.1999, reivindicaciones.	1-20
Y	Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1997, vol. 32, capítulo 21, páginas 211-220. P. Prasit et al. "Selective Cyclooxygenase -2 inhibitors" páginas 213 (final)-215.	1-20
Y	Actualités de Chimie Thérapeutique, 1999, vol. 25, páginas 123-134. J. Talley et al. "Discovery of Selective COX-2 inhibitors". Páginas 127, 128, 130, 133.	1-20
A	Journal Medicinal Chemistry, 1997, vol. 40, págs. 1634-1647. I. Khanna et al. "1, 2-Diarylimidazoles as potent, Cyclooxygenase-2 selective and orally active antiinflammatory agents". Todo el documento.	1-20

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/ 00152

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9964415	16.12.1999	EP 1086097	28.03.2001
		AU 3841499	30.12.1999
		ZA 9903897	28.03.2001
WO 0023426	27.04.2000	AU 6204899	08.05.2000
WO 0066562	09.11.2000	AU 200043083	17.11.2000
WO 0117996	15.03.2001	NINGUNO	
WO 0116138	08.03.2001	NINGUNO	
WO 9727181	31.07.1997	AU 1573997	20.08.1997
		ZA 9700670	24.06.1998
		EP 880504	02.12.1998
		NZ 327022	29.06.1999
		JP 2000503987	04.04.2000
WO 9738986	23.10.1997	KR 20005395	25.01.2000
		AU 2722797	07.11.1997
		BR 1100403	22.04.1998
		ZA 9703146	24.06.1998
		CZ 9802710	13.01.1999
		NO 9804727	14.12.1998
		EP 892791	27.01.1999
		SK 9801242	13.04.1999
		NZ 331542	29.07.1999
		CN 1216043	05.05.1999
		US 5932598	03.08.1999
		HU 9901807	28.09.1999
		JP 2000509029	18.07.2000
		MX 9808218	01.06.1999
WO 9500501	05.01.1995	MX 194277	26.11.1999
		ZA 9404501	31.05.1995
		AU 6967494	17.01.1995
		AU 1269495	01.08.1995
		US 5474995	12.12.1995
		FI 9506119	19.12.1995
		BR 9406979	05.03.1996
		NO 9505256	23.02.1996
		EP 705254	10.04.1996
		CZ 9503146	15.05.1996
		US 5536752	16.07.1996
		NO 9600393	09.07.1996
		US 5550142	27.08.1996

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/ 00152

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
		FI 9602800	06.09.1996
		AU 6197096	31.10.1996
		HU 74070	28.10.1996
		EP 754687	22.01.1997
		SK 9501502	08.01.1997
		JP 9500372	14.01.1997
		CN 1125944	03.07.1996
		SG 43841	14.11.1997
		EP 822190	04.02.1998
		US 5710140	20.01.1998
		NZ 267386	26.02.1998
		BR 1100120	14.04.1998
		DE 69410092	10.06.1998
		ES 2115237	16.06.1998
		TW 326042	01.02.1998
		SG 52703	28.09.1998
		JP 2977137	10.11.1999
		CA 2176974	24.08.1999
		EP 980966	23.02.2000
		RO 115354	28.01.2000
		JP 200038375	08.02.2000
		RU 2131423	10.06.1999
		IL 110031	31.01.2000
		CA 2176973	22.08.2000
		CN 1143365	19.02.1997
		KR 215358	16.08.1999
WO 9426731	24.11.1994	AU 6718494	12.12.1994
WO 9914205	25.03.1999	EP 1017685	12.07.2000
		ZA 9808303	26.05.1999
		AU 9623698	05.04.1999
		ES 2131015	01.07.1999